

学位論文

アルドール反応を基軸としたシアル酸及び誘導体の合成研究

北里大学大学院薬学研究科

医薬品化学教室

2016 年度修了

法村 勇佑

## 目次

I. 序論	1
II. 本論	
第1章 アルドール反応を基軸としたシアル酸及び誘導体の合成研究	
第1節 ピルビン酸オルトエステル <b>56</b> を用いたシアル酸の合成戦略	12
第2節 C3 ユニットとなるピルビン酸等価体の探索	16
第3節 ピルビン酸オルトエステル <b>56</b> の合成	19
第4節 イソプロピリデンアセタールで保護したアルデヒドを用いたアルドール反応のジアステレオ選択性とシアル酸への変換工程における問題点	24
第5節 ベンジル基によって保護した鎖状アルデヒド <b>85</b> の調製	28
第6節 鎖状アルデヒド <b>85</b> を用いたアルドール反応により形成されるアルドール付加体の立体化学について	30
第7節 ジアステレオ選択的アルドール反応の開発	34
第8節 アルドール反応により生じたヒドロキシ基の絶対立体配置の決定	38
第9節 アルドール反応を基軸とした KDO·NH <sub>3</sub> ( <b>27</b> ) の合成	43

第2章	本方法論を用いた 5-Amino-sialic acid の合成	
第1節	5-アミノ型シアル酸の合成戦略	47
第2節	アルドール反応に用いる $\alpha$ -アミノアルデヒドの合成	49
第3節	$\alpha$ -アミノアルデヒドを基質としたジアステレオ選択的アルドール反応	52
第4節	NeuAc1Me (142) とその誘導体 122 の合成	55
第3章	触媒的脱炭酸型不斉アルドール反応によるビシナルアミノアルコール構造の立体選択的構築法の開発	
第1節	5-アミノ型シアル酸の合成に用いる $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノアルデヒドについて	58
第2節	既存のビシナルアミノアルコール構造の立体選択的構築法	60
第3節	Malonic acid half oxyesters (MAHOs) を用いた触媒的脱炭酸型不斉アルドール反応によるビシナルアミノアルコール構造の構築	66
第4節	$\alpha$ -Amino-MAHOs とキラル有機金属錯体を用いた触媒的脱炭酸型不斉アルドール反応の検討	72
III.	結語	78
IV.	実験項	83
V.	参考文献	168

## 略語表

本論文にて以下の略語を使用した。

### 略語一覧

Ac	acetyl
Asn	asparagine
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
Bz	benzoyl
cat	catalytic
Cbz	benzyloxycarbonyl
CPME	cyclopentyl methyl ether
CSA	10-camphorsulfonic acid
DCC	<i>N,N</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	2,2-dimethoxypropane
DMS	dimethylsulfide
DMSO	dimethylsulfoxide
EDCI	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
equiv	equivalent
Et	ethyl
EWG	electron withdrawing group
Gal	galactose
D-GlcNAc	<i>N</i> -Acetyl-D-glucosamine
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HR-MS	high resolution mass spectroscopy
<sup>1</sup> H-NMR	proton-nuclear magnetic resonance
<sup>13</sup> C-NMR	carbon-nuclear magnetic resonance
<i>i</i> -Pr	isopropyl
KDN	2-keto-3-deoxy-D-glycero-D-galacto-nononic acid

KDO	2-keto-3-deoxy- $\alpha$ -D-manno-2-octulosonic acid
LDA	lithium diisopropylamide
LiHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide
Leg	Legionamic acid (5,7-diacetamido-3,5,7,9-tetradecoxy-D-glycero-D-galacto-non-2-ulosonic acid)
MAHOs	malonic acid half oxyesters
Man	mannose
D-ManNAc	N-acetyl-D-mannosamine
Me	methyl
m.p.	melting point
MTBE	methyl <i>tert</i> -butyl ether
NeuAc	N-acetamido-3,5-dideoxy-D-glycero-D-galacto-non-2-ulosonic acid
NeuGc	5-glycolylamido-3,5-dideoxy- D -glycero-D-galacto-non-2-ulosonic acid
N. R.	no reaction
Ph	phenyl
PMB	para-methoxybenzyl
Pse	pseudaminic acid (5,7-diacetamido-3,5,7,9-tetradecoxy-L-glycero-L-manno-non-2-ulosonic acid)
Py	pyridine
MTPA	$\alpha$ -methoxy- $\alpha$ -(trifluoromethyl)phenylacetic acid
rt	room temperature
SE	2-(trimethylsilyl)ethyl
S <sub>N</sub> 2	second-order Nucleophilic Substitution
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TBAI	tetrabutylammonium iodide
TES	triethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran

Thr	threonine
TLC	thin layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
Ts	tosyl
quant	quantitative

## 1. 糖鎖研究における化学合成の重要性

21 世紀初頭にヒト DNA の塩基配列の解読に成功し、ポストゲノム時代の幕開けとなった昨今、糖鎖は核酸、タンパク質に次ぐ第三の生命鎖としてライフサイエンスの中心領域の一つとして注目されている。その所以は糖鎖が癌（転移、腫瘍マーカー）を初め、免疫（免疫受容体調節、免疫細胞分化）や感染症（インフルエンザ、ピロリ菌、コレラ菌）さらには受精、発生、分化等において重要な役割を担っていることが解明されつつあり、医療への応用が期待されているためである。現に癌領域においては経済産業省により「糖鎖利用による革新的創薬技術開発」という名目にて個別化医療の推進が図られていることがそれを示している<sup>1</sup>。

糖鎖は多くの場合、細胞表面を埋め尽くすように存在していることから細胞の衣装とも例えられている。糖鎖は糖タンパク質、糖脂質、プロテオグリカンの形で生体内の全ての組織や細胞に含まれていることから近年の糖鎖研究は従来の「生体エネルギー源」という観点からではなく「生体情報分子」としての研究へ推移している。すなわち、こういった糖鎖科学研究においてはそのツールとして用いる様々な構造の糖鎖を高い純度で得ることが極めて重要となる。しかしながら数多の分子が共存する生物試料から単一の糖鎖を得ることは困難であり、さらに得られるバリエーションにも限界があるということが研究の遂行にあたり妨げとなっている。それに対して糖鎖の化学合成には大きな強みがある。それは目的の構造をもつ糖鎖が得られるだけでなく、一旦合成法が確立されることで高い純度にて供給が可能となる点である。したがって近年、化学的手法を用いて糖鎖のみならずその誘導体も含めた量的供給が可能となる実用的な合成経路の確立が糖鎖科学のさらなる推進に繋がると期待されている。

## 2. 糖鎖とシアル酸

前述したように糖鎖は細胞表面を覆うように存在<sup>2</sup>しており、その一種として *N* 結合型糖鎖が挙げられる。動物細胞において *N* 結合型糖鎖は、そのほとんどが糖タンパク質のアスパラギン残基に結合している。それらの糖鎖は末端の構造の違いによりハイマンノース型、複合型に分類され、後者においては末端に9炭素の酸性糖であるシアル酸をもつことがその特徴としてあげられる<sup>3</sup>(Figure I-1)。

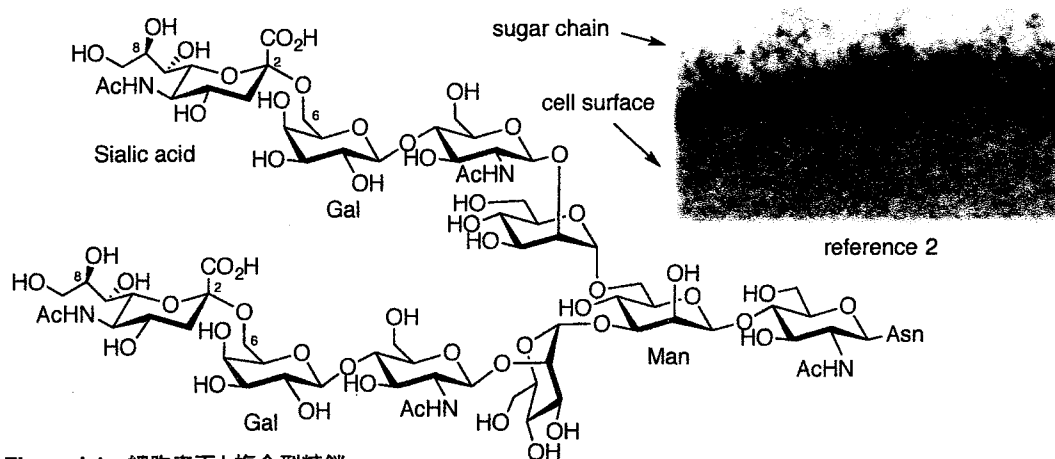
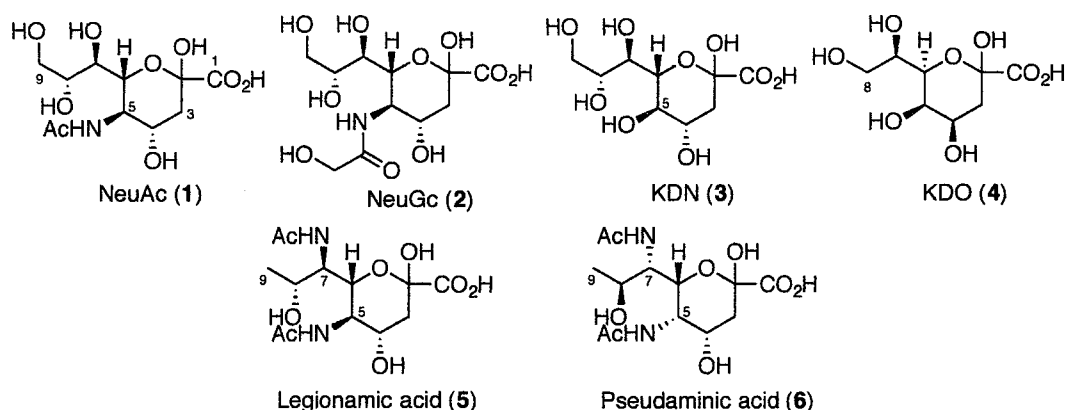


Figure I-1 : 細胞表面と複合型糖鎖

複合型糖鎖において、ほ乳動物ではシアル酸の糖鎖における結合様式は限られており、シアル酸自身の2位を介してガラクトース(Gal)の3位または6位に、または D-GalNAc の6位にグリコシル結合したもの、加えてポリシアル酸として自身の8位にグリコシル結合したものが確認されている。こういったシアル酸を末端に含む糖鎖は一般にシアロ糖鎖と呼ばれている。

シアル酸とは3位がデオキシ、2位にはカルボン酸が置換した3-deoxy-2-ulosonic acid骨格を特徴とした9もしくは8炭素をもつ糖のファミリー名であり、糖でありながらもその構造は他とは大きく異なる。またこれらは *N*-アセチルノイラミン酸 (NeuAc, 1)や NeuGc (2)のような5位にアミノ基をもつタイプ、または KDN (3)や KDO (4)のような5位にヒドロキシ基をもつタイプに大別され、それらがアセチル化、硫酸化、メチル化、ラクチル化された類縁体を含めると50種類以上が確認されている<sup>4</sup>。なかには5位だけでなく7位にもアセトアミド基をもつ Legionaminic acid (Leg, 5)や Pseudaminic acid (Pse, 6)のようなシアル酸も知られている<sup>5</sup>(Figure I-2)。





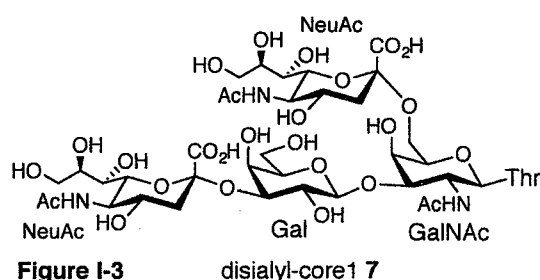
**Figure I-2 : NeuAc (1)及びその類縁体**

このようにシアル酸は他の糖ではみられない構造多様性に富む化合物群であり、その所在は、ほ乳類から一部の植物、またウイルスにまで幅広く存在しており、動物種、組織臓器間で厳密に使い分けられていることから、様々な生体機能の発現に関与していることが示唆されている。

シアル酸は糖鎖の末端部分に存在していることから細胞外部の分子と最も初期の段階で接触する、いわゆる細胞のアンテナとしての機能を果たしていると考えられている。例えばインフルエンザウイルスの感染では、ウイルス表面のタンパク質であるヘマグルチニンがヒト細胞の表層に存在する糖鎖末端のシアル酸を含む数糖を認識することが必要であることが知られている<sup>6</sup>。

またヒト免疫不全ウイルス(HIV-1)においては、ノイラミニダーゼによりその表面に発現しているシアル酸を除去することでウイルス-細胞間の相互作用が増大し、結果的にウイルス複製能とその細胞病原性が顕著に高まるということも報告されている<sup>7</sup>。

また癌関連においては、ポドプラニンの PLAG domain の Thr に付加されている O-結合型糖鎖(disialyl-core1 7)が挙げられる(Figure I-3)。ポドプラニンは癌細胞の血行性転移における血小板凝集因子であり、加藤らによりポドプラニンがもつ 7 の末端のシアル酸がその活性発現に中心的役割を果たすことが見いだされている<sup>8</sup>。



**Figure I-3** disialyl-core1 7

このように疾病とシアル酸との関連についても多数の報告があることから、糖鎖末端のシアル酸はその糖鎖の機能を決定づける因子となっていることが予想される。

### 3. 糖鎖研究の現状と本研究の目的

シアロ糖鎖はその興味深い生理活性より、医薬品や診断薬といった医療への応用が期待されていることから、詳細な構造活性相関が求められる。しかしながらその構造の複雑さゆえに合成そのものが非常に困難であることから、多くの研究がその段階に到達していないのが現状である。そのようななか木曾、安藤らによりシアロ糖鎖、なかでもガングリオシド(シアル酸を含む糖脂質)の合成ならびにその活性相関研究が精力的になされている。

棘皮動物(ヒトデ、ナマコなど)のもつガングリオシドは強力な神経突起伸展活性があることが知られており、近年、神経機能回復薬の医薬シードとしても注目されている<sup>9</sup>。木曾、安藤らは数多くの複雑なガングリオシドの化学合成を達成<sup>10</sup>し、特にシアル酸の二量体を末端にもつことを特徴とする LLG-3 (8)<sup>11</sup> に関しては、誘導体 9、10、11 を用いた PC12 細胞に対する神経突起伸展活性における構造活性相関を行っている<sup>12</sup>(Figure I-4)。

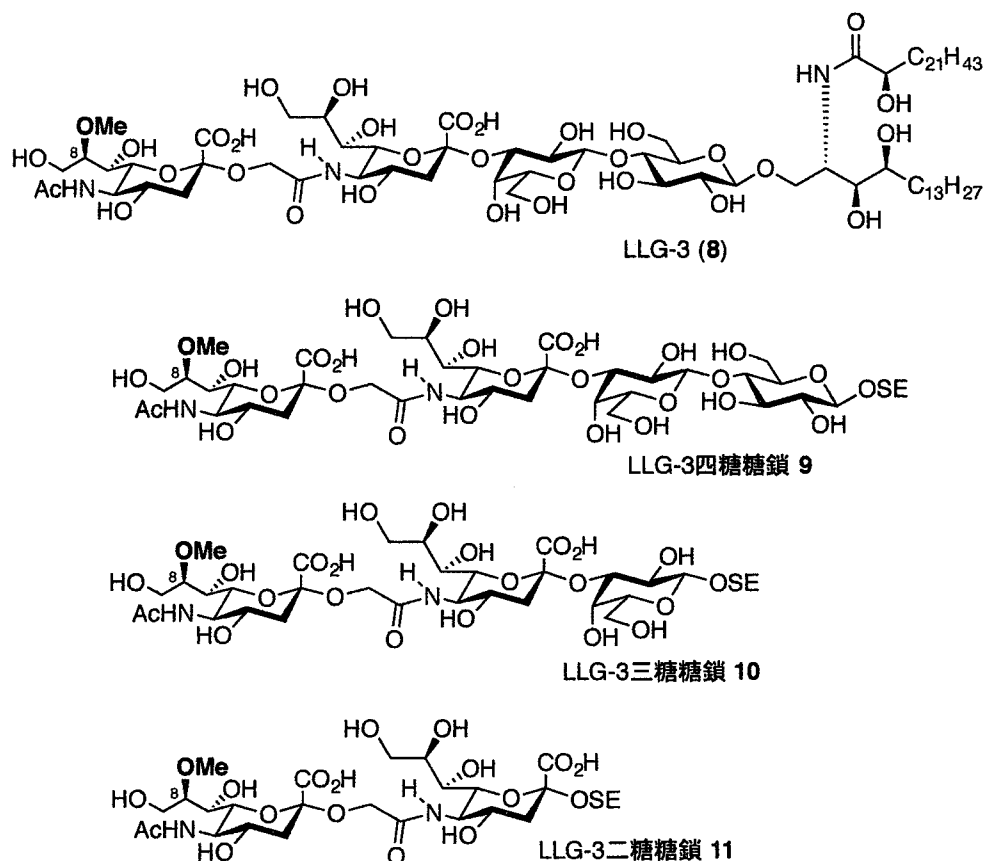


Figure I-4 : ガングリオシドLLG-3 (8)の構造活性相関

その結果、有意に活性を示したものは LLG-3 四糖糖鎖 **9** と LLG-3 三糖糖鎖 **10** であり、さらに末端のシアル酸の 8 位メトキシ基のメチル基を欠いた類縁体では活性が消失するということが見いだされた。なお 9 位ヒドロキシ基が *O*-メチル化された化合物では 8 位 *O*-メチル体と同様の活性を示すこともわかった。以上より活性発現の最小有効糖数は三糖であることに加えて、末端シアル酸の側鎖のヒドロキシ基が *O*-メチル化されることが活性の発現において必須であるということを明らかとした。この例においても活性の発現において重要となるのは、糖鎖のシアル酸部位であることがいえる。したがって、本来ならばシアル酸部位のさらなる構造改変を行うことで、その構造活性相関の幅は広がるものと考えられる。しかしながら現状においては、NeuAc (**1**)から数工程の化学変換で得られる誘導体を対象としたものに限定されている。これは上市されているシアル酸は NeuAc (**1**)を含む 4 種類のみであり、またそれらを合成原料とするには非常に高価である\*。よって非天然型を含めた様々な種類のシアル酸を導入したシアロ糖鎖の合成を可能とするためには、シアル酸の構造多様性に対応した効率的な合成法の開発は欠くことはできない。

LLG-3 四糖糖鎖 **9** や LLG-3 三糖糖鎖 **10** のような興味深い生物活性を有するシアロ糖鎖の化学合成による量的供給を可能とするためには、①非天然型を含むシアル酸類の包括的合成法の開発と②高効率なシアリル化反応の開発が最終的に必要とされる(Figure I-5)。今回著者は、シアロ糖鎖の実用的な化学合成を実現する上で最初のステップとなる①非天然型を含むシアル酸類の包括的合成法の開発を目指し、まずは 5-ヒドロキシ型、5-アミノ型の両タイプのシアル酸に対応した合成法の開発を行うこととした。

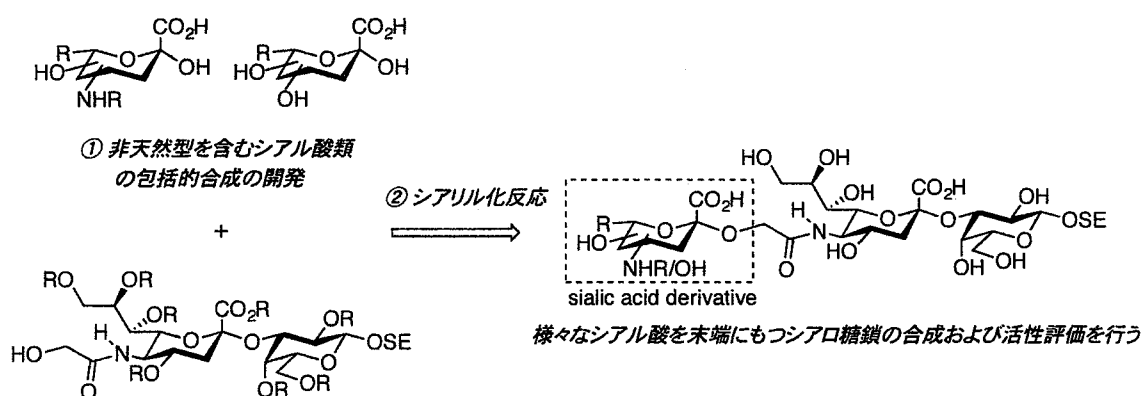


Figure I-5: 本研究の目的

\* KDN (10 mg / 23300 円, Sigma Aldrich), KDO (10 mg / 35000 円, Sigma Aldrich), NeuGc (10 mg / 43600 円, 東京化成工業)

#### 4. 既存の合成法

シアル酸はその生物学的な重要性から数多くの合成法が報告されている。それらは酵素による合成法と化学的合成法に大別される。前者による合成法はシアル酸の生合成経路を模倣したものである(Figure I-6)。シアル酸は生体内においては *N*-アセチル-D-マンノサミン-6-リン酸 (12) とホスホエノールピルビン酸 (PEP) との間、すなわち糖ユニットとピルビン酸ユニット間での酵素(NeuAc-9-P synthase)によるアルドール反応により合成されている<sup>13</sup>。

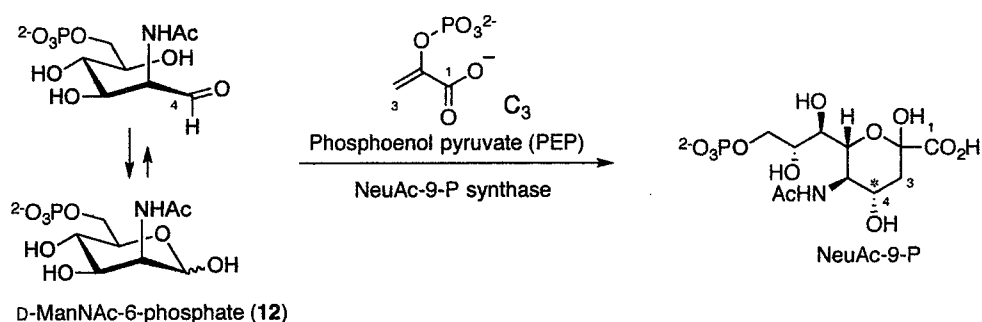
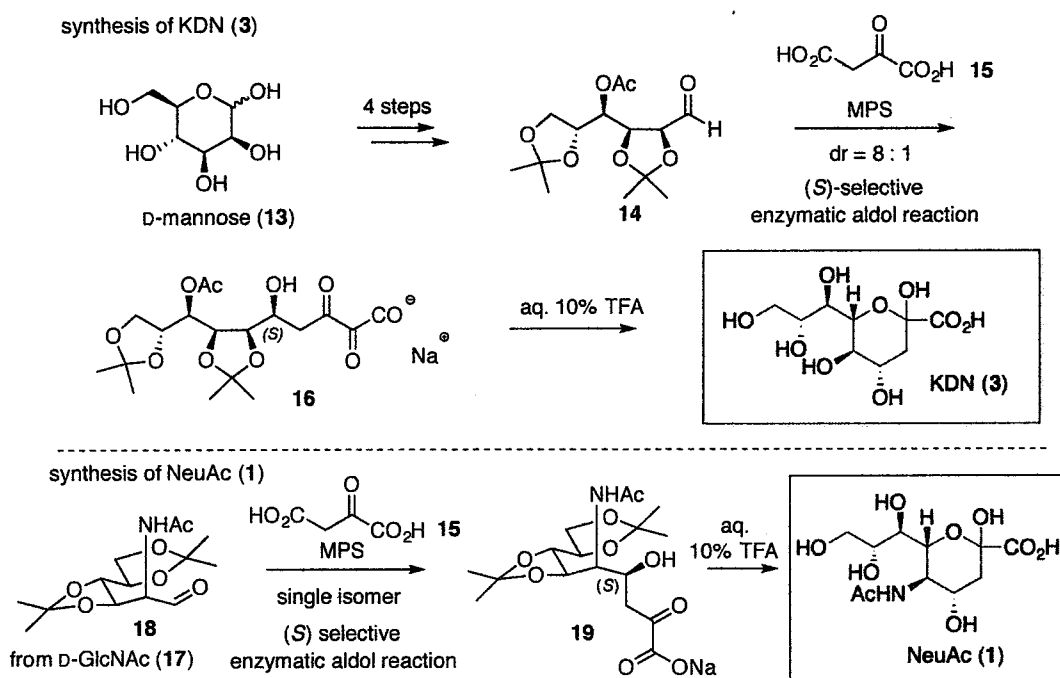


Figure I-6 : シアル酸の生合成経路

この反応形式を模倣した最近の代表的な合成法としては、MPS(macrophomate synthase)を用いた Seeberger らによる報告が挙げられる<sup>14</sup>(Figure I-7)。



MPS はツユクサの病原菌である *Macrophoma commelinae* から得られる酵素であり、世界で初めて発見された Diels-Alderase としても知られている<sup>15</sup>。Seeberger らは MPS が触媒するオキサロ酢酸の脱炭酸型アルドール反応(Cornforth 反応)をキラルなアルデヒドに適用することで KDN (3)及び NeuAc (1)の合成を報告している。一般に酵素反応は適切な反応基質に対しては、官能基特異的かつ立体特異的な反応が実現可能であることから、保護基を必要とせず目的の増炭反応を行うことができる。しかしながら酵素のもう一つの特徴である基質特異性を鑑みると、用いる反応基質によっては立体選択性が大幅に低下したり、反応が進行しないといった問題があり、様々なシアル酸の誘導体合成を指向した場合には、汎用性の高い方法論にはなりえない。

一方で化学的手法による合成法<sup>16</sup>は、シアル酸そのものを原料として置換基の変換を行うもの<sup>17</sup>、また Diels-Alder 反応<sup>18</sup>や Petasis 反応<sup>19</sup>を用いて炭素骨格の構築を行うものと、その合成法は様々である。シアル酸は分子量が 300 程度の化合物群であるものの 6 つの不斉炭素をもつ複雑な構造を特徴とするが、前者に関してはシアル酸自身を原料に用いることから、立体制御を要する工程が不要であることがその利点といえる。しかしながら、序論でも述べたように、高価なシアル酸を原料とすることから量的供給が望めないこと、また上市されているシアル酸の種類が限定的であることから、炭素骨格や置換基を大きく改変したシアル酸を合成することは困難である。一方で後者においては、6 つの不斉中心のうちの複数の立体化学を制御しつつ、段階的に炭素骨格の構築を行う必要があることから、誘導体合成においてはその都度最適な合成経路の変更を強いられることが予想される。

上記のような方法論がある一方で、前述の生合成経路を模倣した化学的合成法(C6+C3 戦略)も報告されている。この合成法の利点は、あらかじめ 5 つの不斉中心をもつ糖に対してピルビン酸ユニットを導入することから、1 段階で炭素骨格の構築ができる点である。加えてこのとき制御が必要な不斉中心は 1 つのみとなり、炭素骨格の立体選択的な構築が極めてシンプルなものとなる。このような方法論のなかでも古くから用いられているものは Cornforth 反応による合成法である(Figure I-8)。これはシアル酸の構造に対応する糖に対し、水酸化ナトリウム水溶液中、ピルビン酸ユニットとなるオキサロ酢酸を求核剤とした脱炭酸型アルドール反応を行うことで C3-C4 位間の結合形成、及び炭素骨格の構築を行う手法である。1958 年に Cornforth ら<sup>20</sup>により NeuAc (1)の合成が報告さ

れたことを皮切りに KDN (**3**)<sup>21</sup>、Pseudaminic acid (**6**)<sup>22</sup> 等の合成の報告がなされた。Cornforth 法は 1 工程でシアル酸の合成が可能な有力な方法ではあり、無保護糖を基質として利用できるというメリットがある一方で、水溶性の化合物が直接得られることから、ジアステレオマーや副生物の分離が困難となるといったデメリットが挙げられる。さらにその収率、立体選択性が示すように基質一般性が低いということも誘導体合成には大きな問題となる。

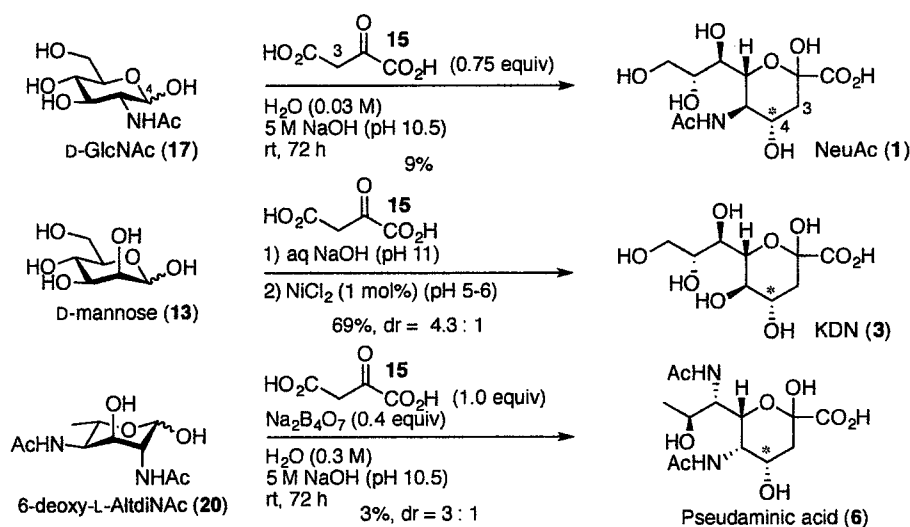
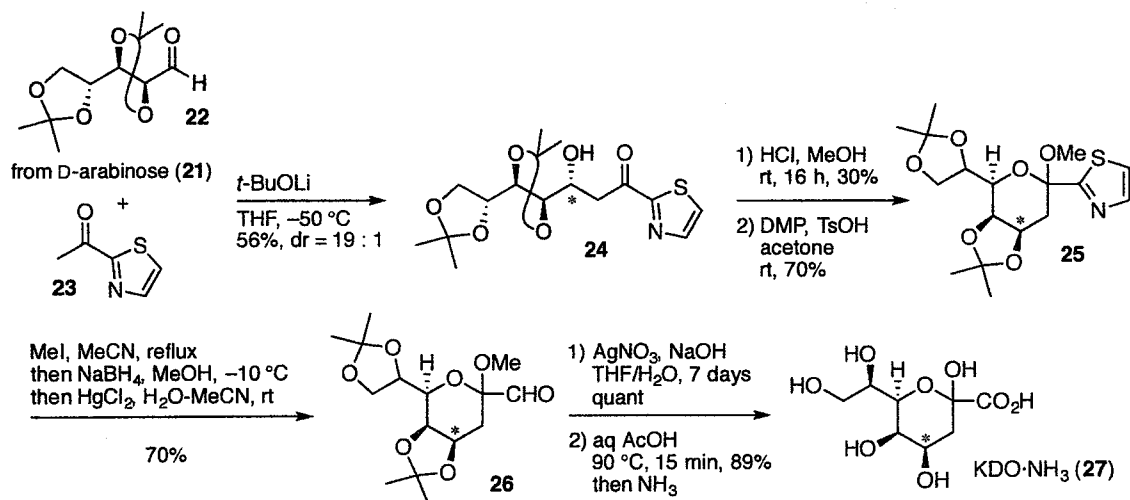


Figure I-8 : Cornforth反応を用いたシアル酸の合成

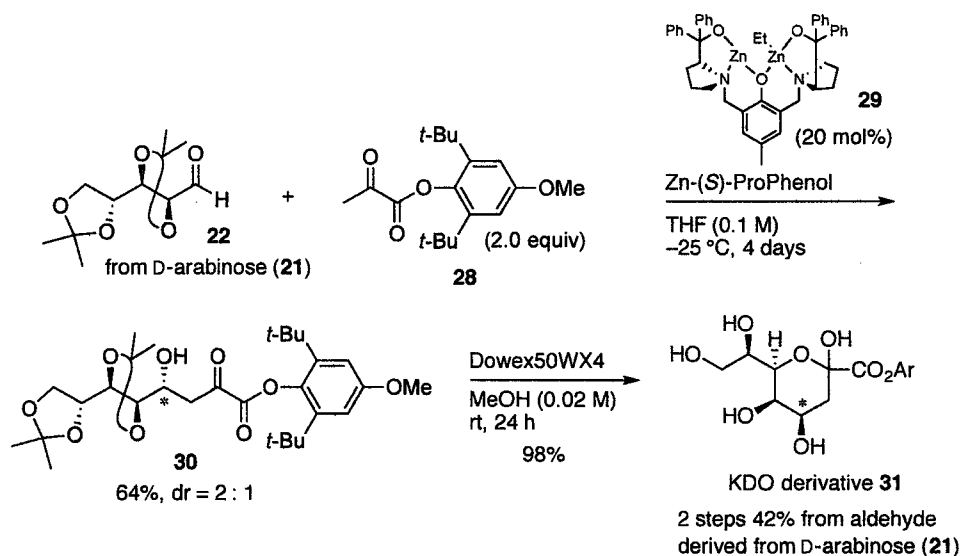
一方で、アルドール反応による合成戦略としては主に以下の 2 つの報告が挙げられる。Dondoni らは D-arabinose (**21**)由来のアルデヒド **22** とチアゾール基をもつメチルケトン **23** をピルビン酸ユニットとして用いたアルドール反応により KDO·NH<sub>3</sub> (**27**)の合成を達成した<sup>23</sup> (Scheme I-1)。



Scheme I-1 : チアゾール基をもつメチルケトン **23** を求核剤としたアルドール反応による合成法

この例では Cornforth 法を用いた方法論と比較し、アルドール反応による C3-C4 位間の結合形成においては良好な立体選択性( $dr = 19 : 1$ )が得られている。しかしながら付加体 **24** から **27** へと誘導する工程においては、チアゾール基をアルデヒドに変換するために有毒な塩化水銀を用いること、さらにはアルデヒドをカルボン酸とするために 7 日間を要する酸化反応を行う必要があり、実用的な合成法とは言い難い。

それに対して Mlynarsky らは Dondoni らと同様のアルデヒド **22** に対して、ピルビン酸エステル **28** と Zn-ProPhenol 錯体 **29** を不斉触媒として用いたアルドール反応により炭素骨格の構築を行っている<sup>24</sup>(Scheme I-2)。



Scheme I-2: ピルビン酸アリアルエステル**28**とZn-ProPhenol錯体**29**を用いた立体選択的アルドール反応による合成法

この方法の特徴は求核剤としてピルビン酸と酸化度が同等のエステル型のピルビン酸等価体 **28** を用いていることから合成後期における酸化反応が不要であり、短工程でアルドール付加体からシアル酸へと導ける点である。しかしながらこの報告ではキラルな基質を用いているにも関わらず、不斉触媒を用いた立体制御を行っている。このような立体制御を行う場合には基質のもつ不斉環境と触媒のもつ不斉環境が相殺的に作用する、いわゆるミスマッチケースの存在が想定される。実際にこの論文では数種の基質に対して同様の反応を行っているが立体選択性は疎らであり、誘導体合成にはこの立体制御法は不向きであると考えられる(Table I-1)。

Table I-1 : ビルビン酸アリールエステル28とZn-ProPhenol錯体29を用いたアルドール反応における基質の検討

$\text{R-CHO} + \text{28} \xrightarrow[\text{-25 } ^\circ\text{C, 4 days}]{\text{Zn-ProPhenol 29 (20 mol\%), THF (0.1 M)}} \text{Felkin-product}$				
entry	aldehyde	Zn-ProPhenol	adduct	dr (yield)
1		(S) (R)		2 : 1 (46%) 3 : 1 (55%)
2		(S) (R)		6 : 1 (31%) 6 : 1 (72%)
3		(S) (R)		<i>anti</i> only (79%) <i>anti</i> only (76%)

以上のようなアルドール反応による合成法が報告されている一方で、近年でも多く用いられているのは Barbier 反応を鍵反応としたシアル酸の合成法である。これは Whitesides ら<sup>25a</sup>により 1993 年に報告されて以来、NeuAc (1)をはじめとした様々なシアル酸の合成に用いられてきた<sup>25b-e</sup>(Figure I-9)。

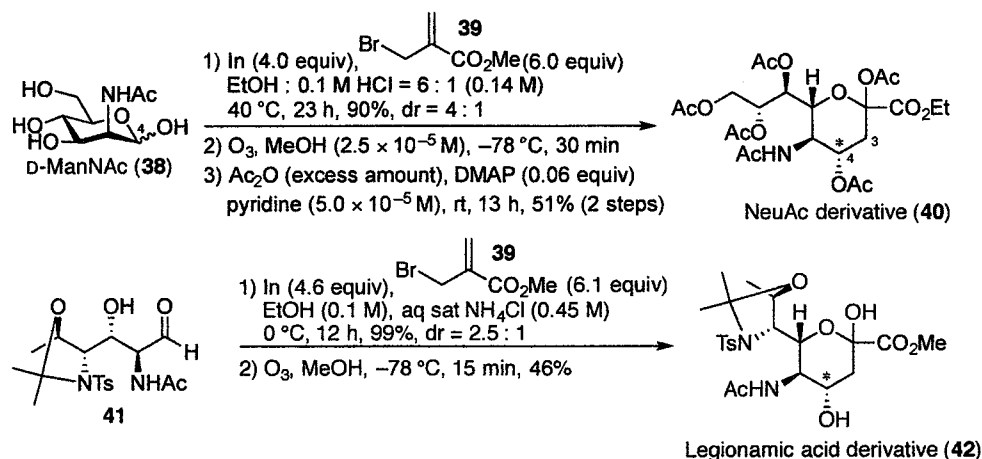


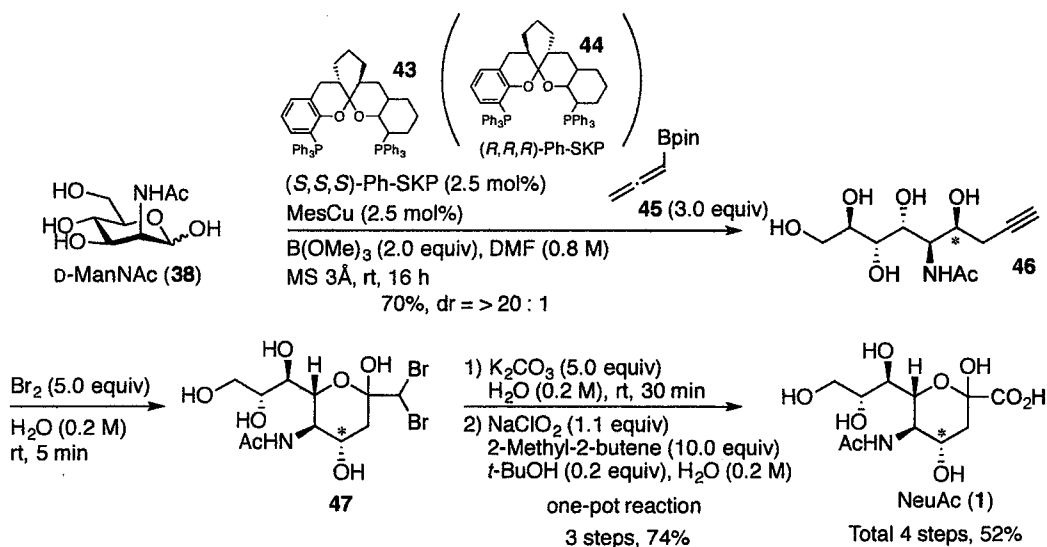
Figure I-9 : Barbier反応を用いたシアル酸の合成法

その利点は無保護糖に対しても良好な収率でビルビン酸ユニットとの連結が可能である。しかしながら Barbier 反応の際に新たに生じる立体化学の制御



が困難であるだけでなく、求核剤として前出のようなピルビン酸等価体ではなく、ピルビン酸ユニットとしてピルビン酸とは酸化度が異なる 2-(ブロモメチル)アクリル酸メチル **39** を C3 ユニットとして用いていることから合成後期での酸化工程を要するという問題点がある。

また、我々が研究に着手した当時その報告はなかったが、ごく最近、金井・清水らは *N*-アセチル-D-マンノサミン(D-ManNAc, **38**)に対し、キラルな有機銅錯体を用いた立体選択的なアレニル化反応を行った後、アルキン部位の官能基選択的な変換反応を行うことで NeuAc (**1**)の合成を行った。また上記の手法を他の糖に適用することで KDN (**3**)や誘導体の合成も達成している<sup>26</sup>(Scheme I-3)。



Scheme I-3: 有機銅錯体を用いた立体選択的なアレニル化による合成法

この方法は Mlynarsky らの報告と同様に、キラルな基質に対してキラルな触媒を用いた立体制御法ではあるものの、高い収率と立体選択性が得られており、さらに不斉配位子を使い分けることでそれぞれの立体化学の作り分けに成功している点においては画期的な方法論である。しかし、この合成法においても合成後期でのポリオール化合物に対してアルキン部位の臭素化の後に、官能基選択的な酸化工程を必要とすることは改善が求められる点として挙げられる。

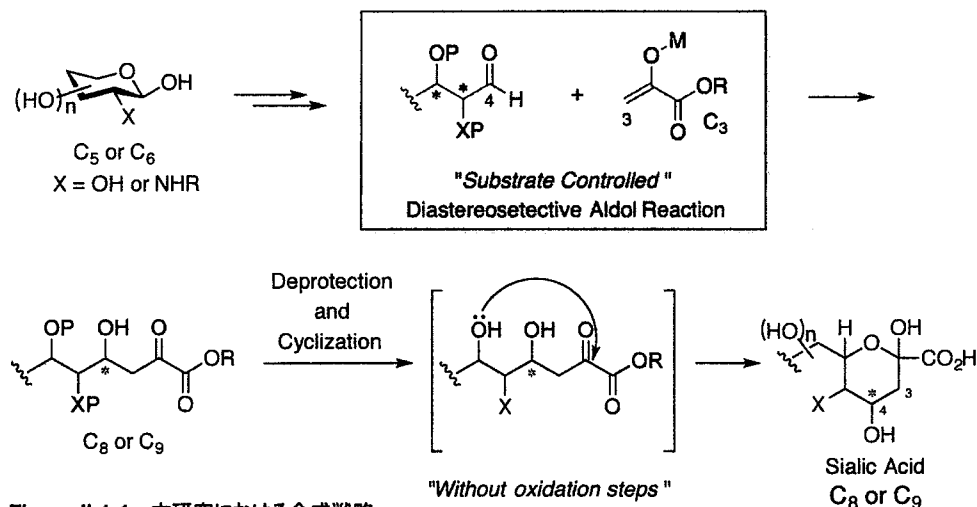
現在までに網羅的にシアル酸を合成できる方法論は開発されているとは言い難い。そこで著者は従来のシアル酸合成の問題点を踏まえ、「I. C3-C4 位間の結合形成反応の際に生じる立体化学の制御」と「II. 合成後期での酸化工程を排除する合成法」の確立を念頭において、その合成経路を立案することとした。

## II. 本論

### 第1章 アルドール反応を基軸としたシアル酸及び誘導体の合成研究

#### 第1節 ピルビン酸オルトエステル **56** を用いたシアル酸の合成戦略

序論にて示した既存の合成法とその改善点を踏まえ、著者は糖ユニットに対してピルビン酸ユニットを導入する C6+C3 戦略、なかでも糖より誘導したキララルなアルデヒド(C5 or C6)に対し、ピルビン酸等価体(C3)を求核剤とした「立体選択的なアルドール反応」を行うことによってシアル酸 (C8 or C9)の合成を行うこととした(Figure II-1-1)。



すなわち、序論にて述べたように C6+C3 戦略であれば、制御が必要な不斉中心は 4 位ヒドロキシ基のみとなること、またそれらの連結にアルドール反応を用いることで包括的合成法とするために必要な下記に示す「I. C3-C4 位間の結合形成反応の際に生じる立体化学の制御」と「II. 合成後期での酸化工程を排除する合成法の確立」を実現できると考えたためである。

「I. C3-C4 位間の結合形成反応の際に生じる立体化学の制御」に関して

当初著者は、無保護糖に対してピルビン酸ユニットを直接導入可能である Cornforth 法を用いた合成法にて立体選択性の検討を行うことも考慮した。しかしながら一般的にこれらの反応を行う場合には、基質や反応剤の溶解性の問題から水系溶媒を用いることが必要となる。このような反応系では、用いる無機

塩基や金属試薬などの反応剤、副生成物と目的物との分離精製が難しいことが予想された。加えて、目的物は C2 位ヘミアセタール構造の $\alpha/\beta$ 配置に基づく異性体と 5 員環構造をもつフラノースと 6 員環構造をもつピラノース間の 4 種の平衡混合物\*となり、これに炭素-炭素結合形成反応の際に生じた立体異性体が副生した場合には、生成物の収率や立体選択性の迅速かつ正確な決定法を確立することが極めて困難となることが予想された。さらに、水分子は反応剤や基質に強く水素結合し水和を起こすことから、求核剤と求電子剤との間のキレーションといった立体制御因子を減弱させ、高い立体選択性を発現させることが難しいと推測した。

一方、有機溶媒中にて行うアルドール反応であれば、用いる反応基質に関して遊離ヒドロキシ基の保護は必要となるものの、強塩基やルイス酸などを用いた多様な反応条件を試みるのが可能である。さらに立体制御に関しては、糖由来のキラルなアルデヒドがもつ立体化学を利用する「基質制御型のジアステレオ選択的なアルドール反応」であれば不斉触媒を用いた場合、すなわちキラルな基質に対してキラルな触媒を用いる反応系と比較して立体的要因を簡略化できると考えた。

加えて、生成物のヒドロキシ基が保護されているために分子内のヘミアセタール構造を形成することがない。したがって、得られるアルドール付加体は目的物とその立体異性体の 2 種類のみであり、反応の解析が比較的容易となる。また生成物が脂溶性であるために有機溶媒による抽出が可能であり、場合によっては順相のシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより立体異性体やその他の副生成物の分離精製が可能となり、グラムスケールでの反応系を確立することが期待できる。一方でこの合成における問題点は、遊離ヒドロキシ基の保護-脱保護の工程が必要となり、シアル酸合成のための総工程数の増加を招くことである。したがって、出発原料となる糖のヒドロキシ基にどのような保護基を導入して、いかに短工程かつ簡便な操作でアルドール反応の基質となるアルデヒドを調製できるかということが重要となる。さらに加えて、アルドール反応後の多官能基化された基質に対してヒドロキシ基の脱保護が問題なく行えるかということが合成を行う上で肝要となる。

\* 想定される平衡混合物は以下に示す 4 種類である。

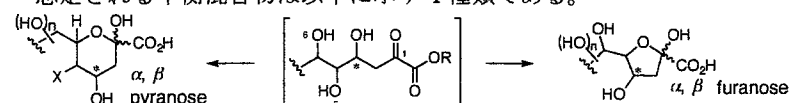


Figure : シアル酸合成において想定される化学平衡

## 「II. 合成後期での酸化工程を排除する合成法の確立」に関して

C6+C3 戦略に基づくアルドール反応において、シアル酸が有するカルボン酸と同等の酸化度をもつピルビン酸等価体を求核剤に用いることができれば、ポリオール化合物であるシアル酸を合成する上で工程数を短縮できる。それに加えて、このような合成後期での酸化反応を排除した合成経路を一旦確立することができれば、酸化を受けやすい多重結合やアミノ基などの官能基を導入した様々な誘導体の合成にも適用が可能となる。

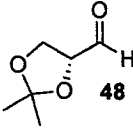
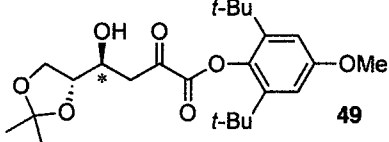
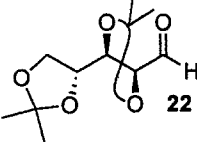
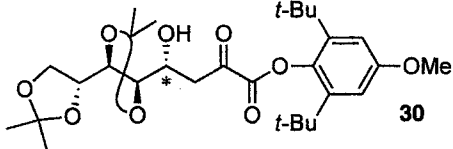
前述の Barbier 反応による合成法では求核剤がハロゲン化アリルである必要があるために、ピルビン酸等価体のカルボニル基をアルケンでマスクした基質を求核剤として用いることが強いられる。このために、必然的に両者をカップリングした後に酸化工程が必要となる。

序論に示した Mlynarsky らの Zn-ProPhenol 錯体 **29** によるアルドール反応の例にあるように立体的にかさ高いエステル基を導入したピルビン酸等価体を用いたシアル酸の合成は知られているものの、外部からの不斉源が必要なことやその立体選択性も不十分であり、多くの改善の余地が残されている。

アルドール反応を基軸とした本方法論を遂行するにあたり、最も重要な課題は求核剤として機能する  $\alpha$ -ケト酸誘導体を見いだすことである。しかしながらピルビン酸等価体は電子求引性の高い  $\alpha$ -ケト酸構造を特徴とすることから求電子剤<sup>27</sup>として用いられているものの、求核剤としている例は稀である。その一つとしては、Mlynarsky らの報告<sup>24</sup>が挙げられる(Table II-1-1)。

この報告の中では Zn-ProPhenol 錯体 **29** を有機金属錯体として用いた反応系に加えて、立体的にかさ高いアリアルエステル型のピルビン酸等価体 **28** を金属エノラートとして用いたアルドール反応の検討も行われている。しかしながら **28** をリチウムエノラート、または亜鉛エノラートとした両者において満足のいく収率及び、立体選択性は得られていない。それに加えて芳香環の *o* 位に *t*-Bu 基、また *p* 位にメトキシ基を有する一般的に用いることのないアリアルエステルを用いていることから、アトムエコノミーの点においても決して望ましくはない。

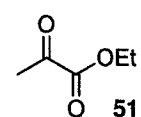
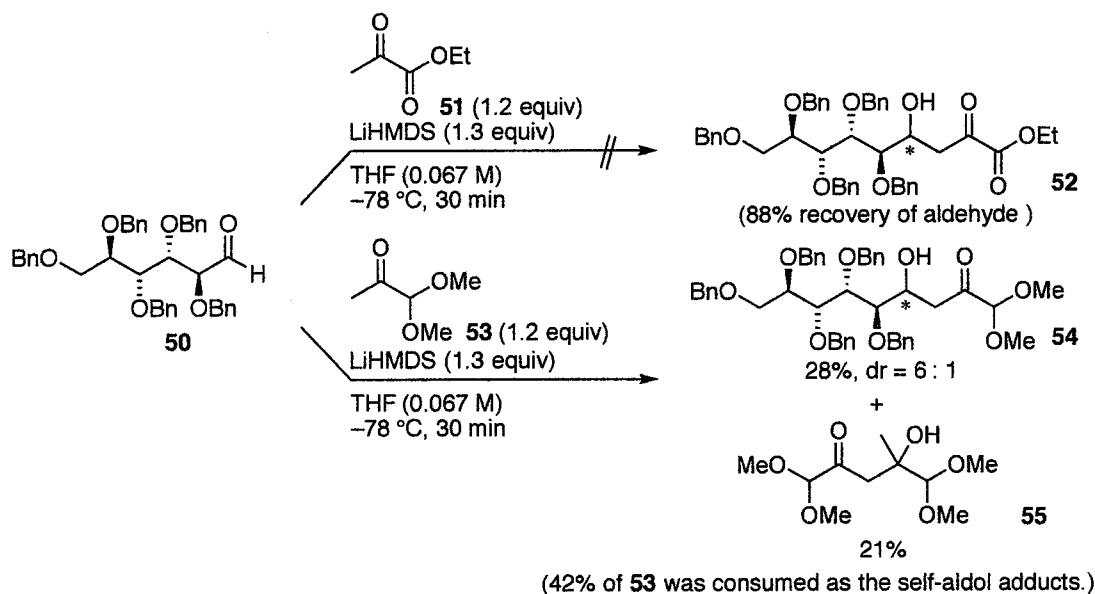
Table II-1-1 : ピルビン酸アリールエステル28を金属エノラートとして用いたアルドール反応の検討

$  \begin{array}{c}  \text{R}-\text{CHO} \xrightarrow[\text{THF (0.1 M), } -78\text{ }^{\circ}\text{C, 30 min}]{\begin{array}{c} \text{28 (1.0 equiv)} \\ t\text{-BuOLi (1.1 equiv), additive (1.1 equiv)} \end{array}} \text{R}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{Ar} \\  \text{Felkin-product}  \end{array}  $				
entry	aldehyde	additive	adduct	dr (yield)
1	 48	- ZnCl <sub>2</sub>	 49	1.5 : 1 (28%) 3 : 1 (5%)
2	 22	- ZnCl <sub>2</sub>	 30	1 : 1 (30%) 4 : 1 (8%)

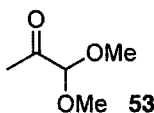
この報告が示すように求核剤として利用できるピルビン酸等価体の構造は限定されており、それを用いたアルドール反応は容易でないことが予想された。そこで著者はまず、満足な収率で付加体を得ることができるピルビン酸等価体の探索を行うこととした。

## 第2節 C3 ユニットとなるピルビン酸等価体の探索

第1節に示したように、本法の趣意の一つは既存の方法論において課題であった「II. 合成後期での酸化工程を排除する合成法の確立」である。すなわち、ピルビン酸と酸化度が同等のピルビン酸等価体を求核剤として用いる必要がある。そこでまず酸化度がピルビン酸と同等かつ、安価に入手可能なピルビン酸エチル **51** を用いてアルドール反応の検討を行った(Figure II-1-2)。



EWG group  
= Retro aldol



Less bulky group  
= Self condensation

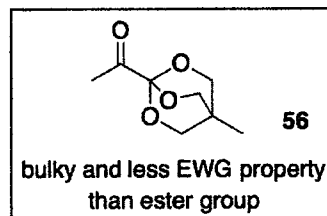


Figure II-1-2 : 求核剤として利用可能なピルビン酸等価体の探索

THF 溶媒中、LiHMDS を塩基として-78 °C にてアルデヒド **50** とのアルドール反応を行った。その結果、目的のアルドール付加体 **52** は得られることなく原料 **50** を 88% で回収した。これは **51** がもつケトンの  $\alpha$  位に置換している電子求引性基であるエステル基がエノラートアニオンの安定化に寄与し、平衡反応であるアルドール反応においてレトロアルドール反応が優先したためと考えた。そこで次に酸化度はピルビン酸と異なるものの、電子求引性の高いエステル基に替

わりジメチルアセタール基が置換したケトン **53** を求核剤として反応を行ったところ、付加体 **54** を得ることができた。しかしながら、目的のアルドール反応だけでなく求核剤同士がホモカップリングした **55** も得られる結果となった。以上の二つの知見\*より、求核剤として利用可能なピルビン酸等価体はレトロアルドール反応が抑制され、かつ求核剤間での二量化反応が進行しづらい構造を有する必要があると考えた。すなわちカルボニル基の $\alpha$ 位に強い電子求引性を示さず、かつかさ高い置換基をもつピルビン酸等価体であれば良好な収率で付加体が得られると考え、我々は新たにピルビン酸オルトエステル **56** をデザインした。**56** はエステル基ほどの高い電子求引性を示さず、かつ立体的にかさ高いオルトエステル構造を有することを特徴とし、さらに酸化度がピルビン酸と同等であることから本法に適した求核剤であるといえる。

なお、**51** を求核剤として用いた場合の結果については、エステル基の電子求引性によるエノラートの安定化によりレトロアルドール反応が優先したと上述した。そこでカルボニルの隣接位に存在するエチルエステル、ジメチルアセタール、オルソエステルの与える電子的要因を考察する目的で **51**、**53**、**56** の  $^{13}\text{C}$ -NMR を比較した。当初、著者は $\alpha$ 位のメチル基及びカルボニル炭素のケミカルシフト値は、**51** のエステル基の電子求引性効果によって **53** や **56** に比較して最も低磁場側に観測されると予測した。しかしながら実際に  $^{13}\text{C}$ -NMR の測定を行ったところ、メチル基のピークに関しては顕著な差が見られなかっただけでなく、カルボニル炭素に至っては **53** が最も低磁場シフトすることがわかった (Figure II-1-3)。

\* 研究の初期段階において D-GlcNAc (**17**)由来のアルデヒド **57** に対し、ピルビン酸エチル **51** やピルビンアルデヒドジメチルアセタール **53** を求核剤としたアルドール反応の検討を行った (Figure)。しかしながらその場合においても同様にレトロアルドール反応や **53** 自身の二量化反応が問題となった。その結果からも **51** や **53** をアルドール反応の求核剤として利用することは困難であることがわかる。

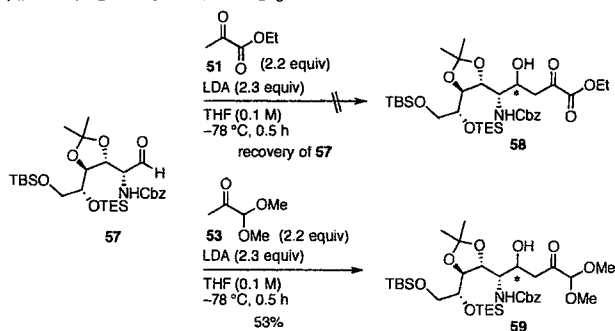


Figure : アルデヒド**57**を基質とした**51**、**53**とのアルドール反応

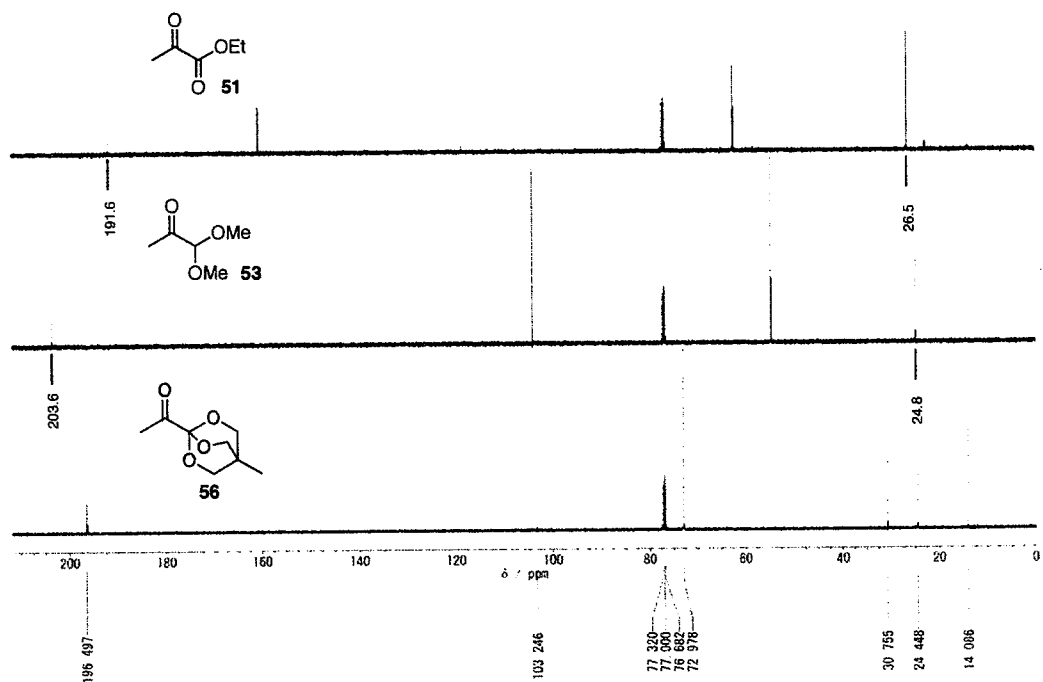


Figure II-1-3 : 51、53、56の $^{13}\text{C}$ -NMRにおける化学シフトの比較

この結果より、単にエステル基の電子求引性のみを理由にレトロアルドール反応が誘起されたわけではないことが示唆された。現在のところ詳細な理由は不明であるが、**51** のリチウムエノラートのエステルカルボニル基の共役による安定化効果やリチウムイオンを介した $\alpha$ -キレーションの形成がエノラートの安定化に寄与しているものと考えている(Figure II-1-4)。

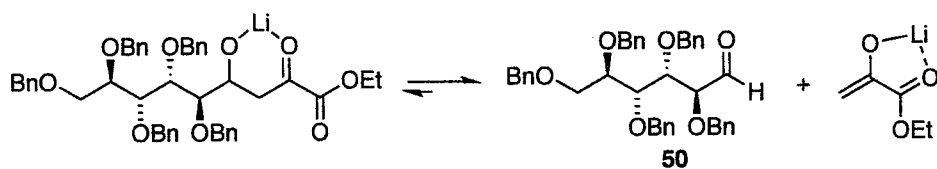


Figure II-1-4 : アルドール反応における平衡



### 第3節 ピルビン酸オルトエステル **56** の合成

本節では、ピルビン酸オルトエステル **56** の合成経路の確立について記す。著者が設計したピルビン酸オルトエステル **56** は、ピルビン酸エステルのエステル部分をオルトエステルへと変換したものである。まずは、ピルビン酸オルトエステル **56** の合成に先立ち、既存のオルトエステルの合成法について示す。

ピルビン酸オルトエステル **56** のような環状オルトエステルはカルボン酸等価体であるにもかかわらず、その合成にはニトリルやイミドエステルを経由する必要があった<sup>28</sup>。それに対して Corey らは 1983 年にカルボン酸を原料とした実用的な合成法を報告している<sup>29</sup>。彼らの方法論はカルボン酸と(3-メチルオキセタン-3-イル)メタノール **60** とのエステル化によって得られるオキセタニルメチルエステルに、ルイス酸である  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  を触媒量作用させることでオルトエステルへと導く合成経路である(Figure II-1-5)。

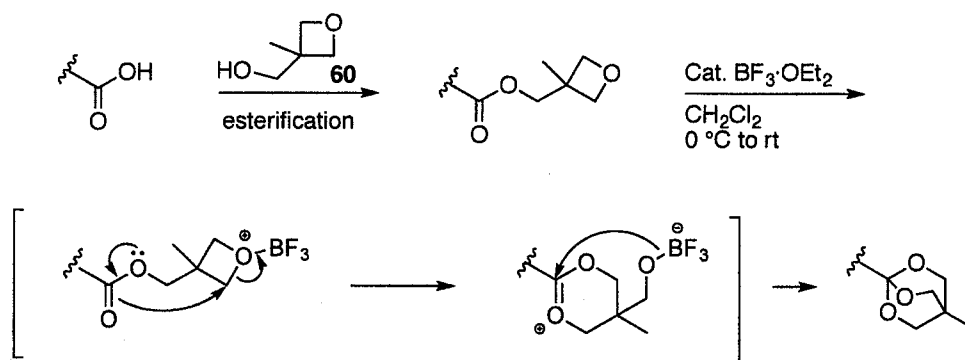
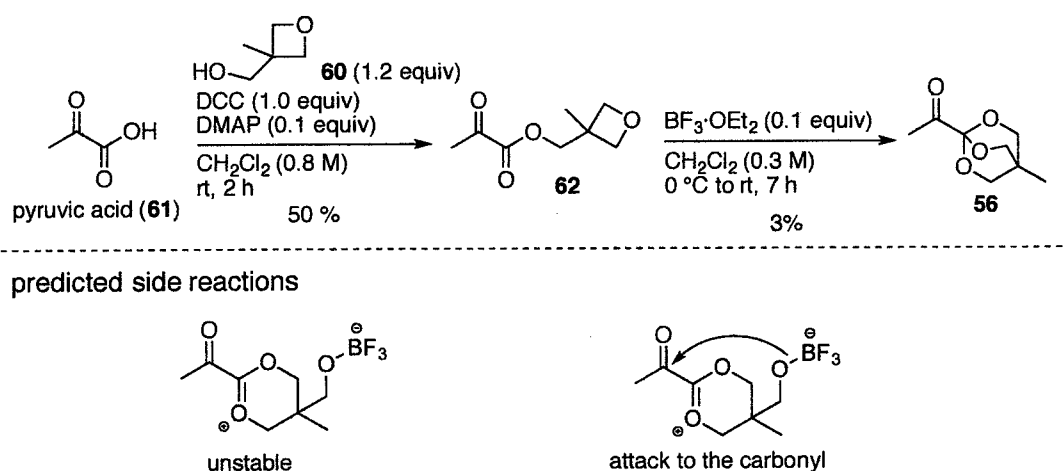


Figure II-1-5 : Coreyらにより報告されたオルトエステルの合成法

その反応機構は、ホウ素がルイス酸として配位することで活性化されたオキセタン部位に対してエステル基のカルボニル酸素が求核的な攻撃をし、オキソニウムイオンを含んだ六員環構造が形成される。その後、オキセタン部位の開裂の際に遊離したヒドロキシ基が、生じたカチオンを解消する形式で環化が進行すると考えられる。この方法は他の手法に比べて穏和な条件でオルトエステルを形成させることが可能であり、また基質一般性も高いことが知られている。よって我々も **56** のオルトエステル部位の構築に Corey らの方法を利用することとした。

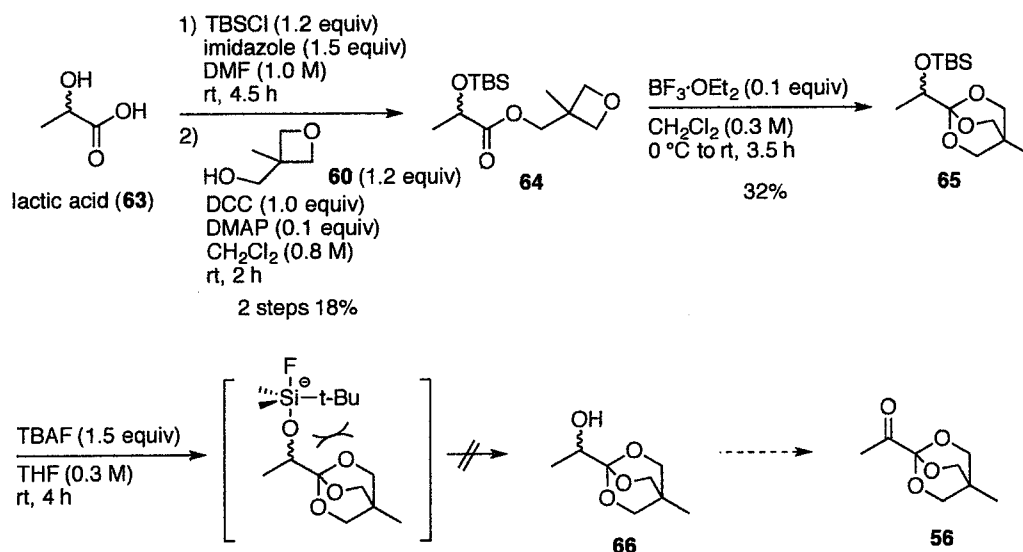
当初は直接的な合成をめざして、ピルビン酸(**61**)を出発原料に用いた合成を検討した (Scheme II-1-1)。すなわち、ピルビン酸(**61**)と **60** との縮合によりエステ

ル **62** を調製した後に、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  を用いたオルトエステル化を検討した。しかしながら得られた粗生成物は複雑な混合物となり、収率よくピルビン酸オルトエステル **56** を得ることはできなかった。この原因としては、**62** が有するケトンの電子求引性によって、反応中間体のオキソニウムイオンが不安定化されることや、オキセタン部位の開裂により生じるボラートの求核的な攻撃がケトンに対しても行われたことに起因すると考えた。



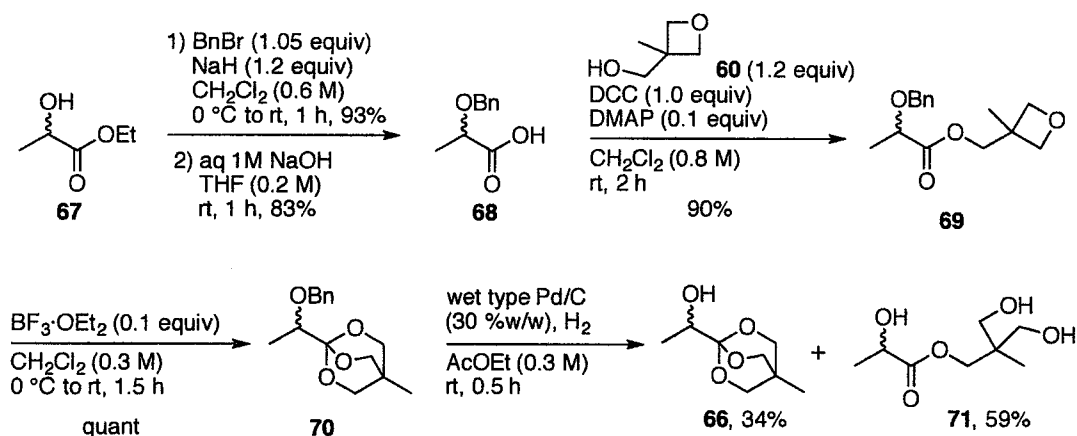
Scheme II-1-1 : ピルビン酸を出発原料とした合成経路

そこで反応性の高いケトンを還元したヒドロキシエステルとした誘導体に対してオルトエステルの構築を行うこととした。この際にヒドロキシ基の保護基としては、オルトエステル部位が酸性条件に弱いことを考慮し、TBAF にて脱保護可能な TBS 基を保護基として用いることとした(Scheme II-1-2)。



Scheme II-1-2 : TBS基をヒドロキシ基の保護基とした合成経路

乳酸(**63**)からヒドロキシ基の TBS 基による保護、オキセタニルメチルエステル化を経て合成したエステル **64** に対して  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  を触媒量用いて反応を行ったところ、期待通りに環化反応が進行し、オルトエステル **65** の合成を行うことができた。続けてピルビン酸オルトエステル **56** の合成を目指し、TBAF を用いて TBS 基の脱保護を行うこととした。しかしながら、予想に反して脱保護反応は進行せずに原料を回収した。これは反応中間体となる 5 配位シリカートが隣接するかさ高いオルトエステルとの立体障害により形成されないためと考えた。そこで次に中性条件下にて脱保護可能であり、かつ脱保護の際にかさ高い中間体を経由することのないベンジル基を保護基として再度検討を行った (Scheme II-1-3)。



Scheme II-1-3 : ベンジル基をヒドロキシ基の保護基とした合成経路

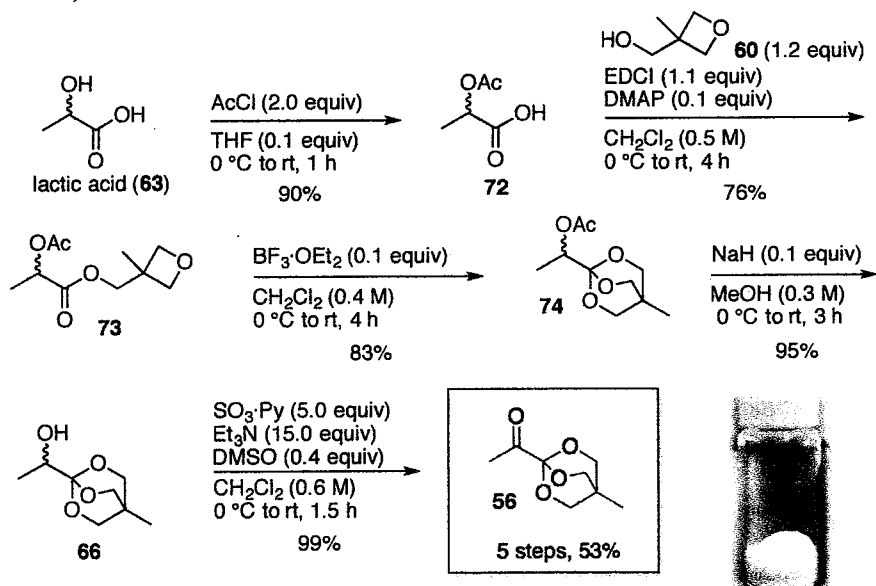
オルトエステル **70** の合成は、乳酸エチル(**67**)のヒドロキシ基のベンジル基による保護、エチルエステルの加水分解、オキセタニルメチルエステル化、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  によるオルトエステルの構築により行った。問題となっているベンジル基の脱保護は Pd/C を用いた水素添加反応を試みた。この場合にはベンジル基の脱保護反応は進行するものの、同時にオルトエステル部位の開裂反応も進行し、主生成物としてエステル **71** が得られる結果となった。エステル **71** の生成は水素添加反応の触媒として用いたパラジウムのルイス酸性によるものと考えられ、目的のアルコール **66** は想定していた以上に不安定な化合物であることが確認できた。そこで、オルトエステルの開裂を抑制する目的で塩基性を示す添加剤を加えて反応の検討を行った (Table II-1-2)。まず第三級アミンや炭酸水素ナトリウムといった塩基を加えて反応を行ったがいずれも反応が進行しなかった (entries 2-4)。またリン酸緩衝液 (pH 6.86) を添加して反応を行った場合には基質の分解が

見られた(entries 5)。溶媒をメタノールとしてトリエチルアミンの添加を行った場合も原料回収となった(entries 6)。続けて水酸化パラジウムを用いて検討を行ったが、entries 7においては基質の分解が起こり、添加剤として塩基を加えた場合には全て原料を回収する結果となった(entries 8-11)。

Table II-1-2 : 66の合成における検討

entry	solvent	reagent	additive	time	result
1	AcOEt	Pd/C	—	30 min	34%
2	AcOEt	Pd/C	pyridine	36 h	no reaction
3	AcOEt	Pd/C	Et <sub>3</sub> N	36 h	no reaction
4	AcOEt	Pd/C	sat. NaHCO <sub>3</sub>	36 h	no reaction
5	AcOEt	Pd/C	phosphate buffer	15 min	decompose
6	MeOH	Pd/C	Et <sub>3</sub> N	46 h	no reaction
7	MeOH	Pd(OH) <sub>2</sub>	—	15 min	decompose
8	MeOH	Pd(OH) <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	60 h	no reaction
9	MeOH	Pd(OH) <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N (0.5 equiv)	60 h	no reaction
10	MeOH	Pd(OH) <sub>2</sub>	sat. NaHCO <sub>3</sub>	60 h	no reaction
11	MeOH	Pd(OH) <sub>2</sub>	sat. NaHCO <sub>3</sub>	60 h	no reaction

以上に示したように Pd/C もしくは Pd(OH)<sub>2</sub> を用いた水素添加反応の条件ではピルビン酸オルトエステル **56** の合成が困難であると考え、次に塩基性条件にて脱保護可能なアセチル基をヒドロキシ基の保護基として合成を行うこととした (Scheme II-1-4)。



Scheme II-1-4 : ピルビン酸オルトエステル**56**の合成

乳酸(**63**)に対してヒドロキシ基のアセチル化<sup>30</sup>を行った後、**60**との縮合を行いオキセタニルメチルエステル**73**とした。次に得られた**73**に対して $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を作用させることでオルトエステル**74**へと導いた。得られた**74**に対し $\text{NaOMe}$ を用いた塩基性条件下でアセチル基の脱保護を行ったところ、懸念されていたヒドロキシ基の脱保護は円滑に進行し、良好な収率でアルコール**66**を得ることに成功した。最後に得られたアルコール**66**に対して Parikh-Doering 酸化を行うことで5工程、53%でピルビン酸オルトエステル**56**の合成に成功した。なお得られたピルビン酸オルトエステル**56**は取り扱いの容易な白色結晶であり、さらに冷凍庫にて半年以上保存可能な安定な化合物であることを確認している。

以上、ピルビン酸と同じ酸化度をもつピルビン酸オルトエステル**56**の合成を完了した。

#### 第4節 イソプロピリデンアセタールで保護したアルデヒドを用いたアルドール反応のジアステレオ選択性とシアル酸への変換工程における問題点

本節では、研究目的の一つである「I. C3-C4 位間の結合形成反応の際に生じる立体化学の制御」を遂行するため、コンホメーションの固定化による立体選択性の向上を意図し、ヒドロキシ基に環状アセタールを導入したアルデヒド **22** (P.24 参照)を用いたアルドール反応の検討について記す。

本アルドール反応に用いる基質は連続するポリオール構造をもつ糖由来のアルデヒドであるが、ヒドロキシ基の保護基としてはアルドール反応において高い立体選択性の発現が望めるものを選択する必要がある。著者が用いるような $\alpha$ 位に酸素原子が置換したアルデヒドを基質としたアルドール反応に関する立体選択性については、参考となる知見が Heathcock らにより報告されている。

1980 年、Heathcock らは $\alpha$ 位に不斉中心及びアルコキシ基をもつアルデヒド **75**、**78** に対してリチウムエノラートが付加する際に生じる立体選択性について報告を行っている<sup>31</sup>(Figure II-1-6)。

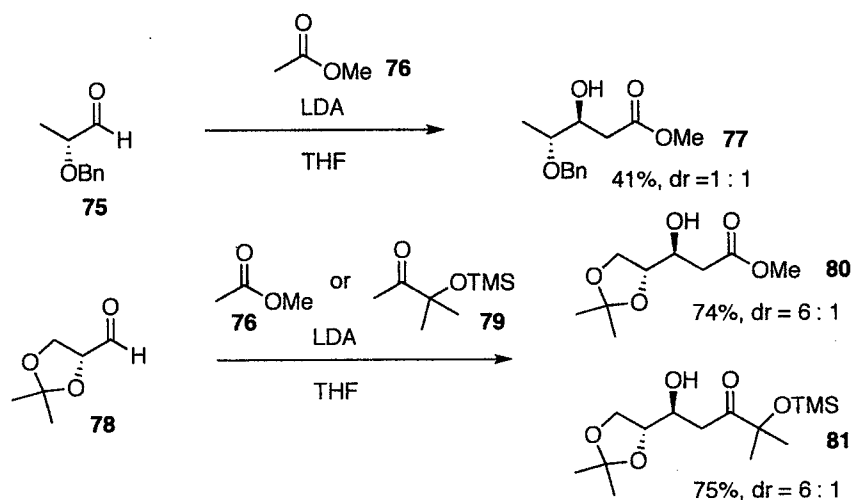


Figure II-1-6:  $\alpha$ -アルコキシアルデヒドを基質としたアルドール反応における立体選択性の検討

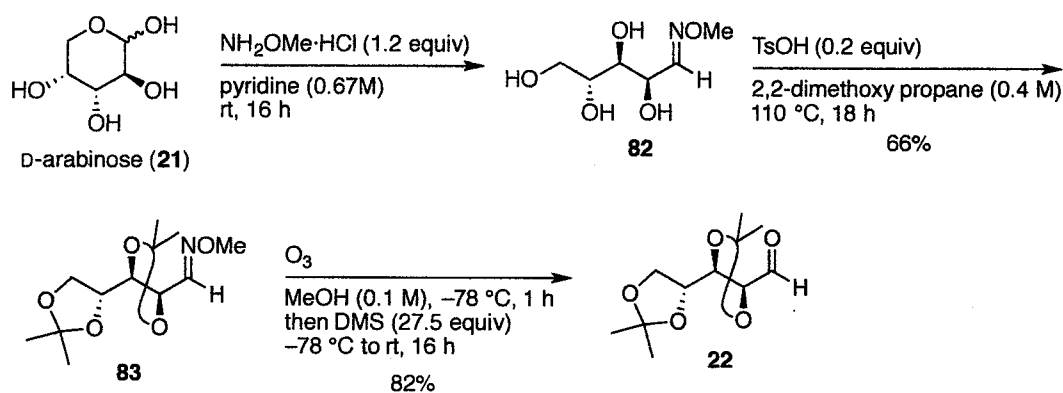
彼らの報告では、鎖状アルデヒド **75** を基質として用いた場合と比較して、 $\alpha$ 位、 $\beta$ 位のヒドロキシ基に環状アセタールであるイソプロピリデンアセタールを導入したアルデヒド **78** を用いた場合には、良好な立体選択性にて Felkin-Anh

型の付加体 **80**、**81** を与えるという結果が得られている。これはイソプロピリデンアセタールによるアルデヒドの単結合の自由回転の抑制が、アルドール反応における立体選択性の向上につながっていると考えられる。

それに加えて、序論にも示しているが、イソプロピリデンアセタールを導入したアルデヒドは過去のシアル酸合成<sup>23, 24</sup> も用いられており、その場合には必要な炭素骨格を構築した後に酸性条件下にてその脱保護を行うことでシアル酸へと誘導している。

以上のことから、イソプロピリデンアセタールをポリオール保護基とすることで立体選択性の向上が望めるだけでなく、シアル酸への誘導も可能であると考えた。そこで著者はまず KDO·NH<sub>3</sub> (**27**) に対応した構造をもつ、D-arabinose (**21**) より誘導可能なイソプロピリデンアセタール保護されたアルデヒド **22** を用いてアルドール反応の検討を行うこととした。

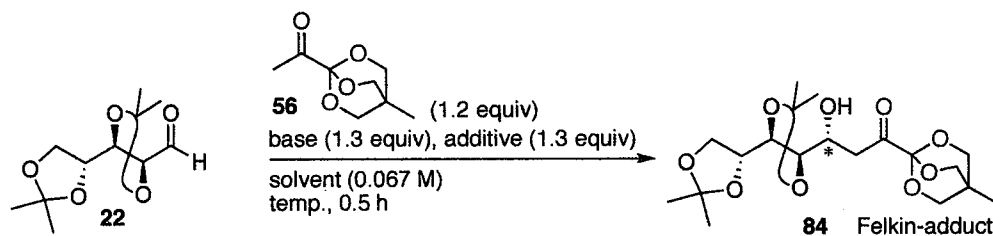
まずアルドール反応の検討に先立ち、アルデヒド **22** の合成を行った (Scheme II-1-5)。Yu ら<sup>32</sup> の手順を参考に、出発原料の D-arabinose (**21**) のヘミアセタール部位に対してメトキシアミン塩酸塩を作用させオキシム **82** とした。次に酸性条件下、2,2-ジメトキシプロパンを用いたイソプロピリデンアセタールによるヒドロキシ基の保護を行った後、得られたアセトニド **83** のオキシム部位に対するオゾン分解を行うことでアルデヒド **22** へと導いた。



Scheme II-1-5: イソプロピリデンアセタールをヒドロキシ基の保護基としたアルデヒド**22**の合成

次に合成したアルデヒド **22** を用いてオルトエステル **56** を求核剤としたアルドール反応の検討を行った (Table II-1-3)。

Table II-1-3 : イソプロピリデンアセタールをもつアルデヒド22とオルトエステル56とのアルドール反応の検討



entry	base	solvent	additive	temp. [°C]	yield [%]	dr
1	LDA	THF	-	-78	68	4.0 : 1
2	LDA	THF	HMPA	-78	60	5.3 : 1
3	LDA	Et <sub>2</sub> O : THF = 1 : 1	-	-78	43	2.1 : 1
4	LDA	toluene : THF = 4 : 1	-	-78	34	3.7 : 1
5	LiHMDS	THF	-	-78	46	5.0 : 1
6	<i>t</i> -BuOLi	THF	-	-40	30	5.3 : 1

最初に塩基を LDA に固定し、添加剤、溶媒の検討を行った(entries 1-4)。添加剤を加えずに、THF 溶媒中-78 °C にて LDA を用いて反応を行った場合には立体選択性は 4 : 1 ではあるものの、68%という収率でアルドール付加体を得ることができた(entries 1)。なおアルドール反応における主生成物の立体化学については、KDO·NH<sub>3</sub> (27)へと誘導することで Felkin 型の付加体であることを確認した。KDO·NH<sub>3</sub> (27)の合成のためには本アルドール反応において Felkin 型の付加体を選択的に得る必要があることから、 $\alpha$ -アルコキシアルデヒドに対するリチウムイオンの  $\alpha$ -chelation 効果を抑制するべく、HMPA を添加して反応を行った(entries 2)。しかしながら得られた立体選択性は 5.3 : 1 と、期待に反して顕著な立体選択性の向上は見られなかった。さらに溶媒効果については、THF と同類のエーテル系溶媒であるジエチルエーテル、また非極性溶媒であるトルエンを THF との混合溶媒として用いて検討を行ったがいずれにおいても立体選択性の向上はみられなかった(entries 3, 4)。次に塩基として LiHMDS、また Dondoni らの例<sup>21</sup>を参考として *t*-BuOLi を用いて反応を行った。いずれの場合も立体選択性の若干の向上がみられたが、特に後者の場合に収率が大幅に低下した(entries 5, 6)。以上のように、環状アセタールを導入したアルデヒドを用いたにも関わらず、既存の報告例を凌駕できるジアステレオ選択性の発現は困難であった。



次にピルビン酸オルトエステル **56** がアルドール反応のみばかりではなく、その後のシアル酸への変換が可能であるか否かを確認するために、酸性条件下でアルドール付加体 **84** のオルトエステルの脱保護を行い、 $\text{KDO} \cdot \text{NH}_3$  (**27**)への変換を検討した(Figure II-1-7)。

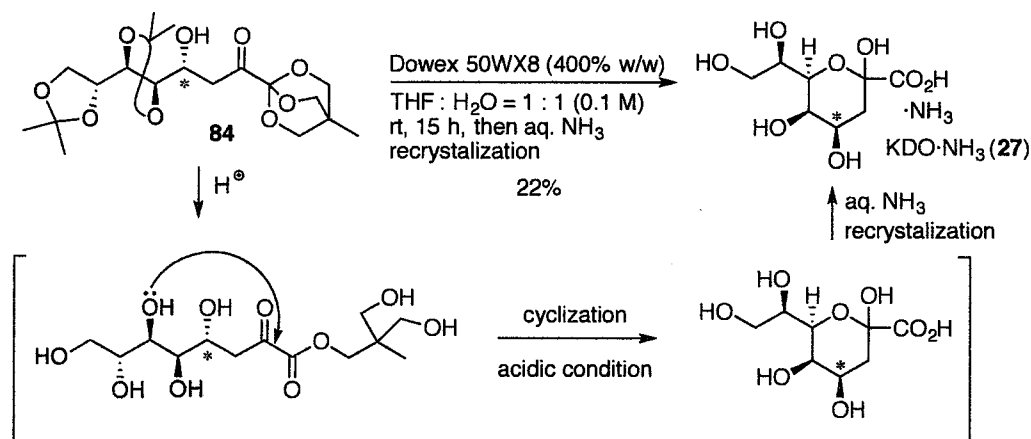


Figure II-1-7 : 酸性条件下でのイソプロピリデンアセタールの脱保護及び $\text{KDO} \cdot \text{NH}_3$  (**27**)への誘導

THF/水の混合溶媒中、濾過のみで生成物を得られるという理由から酸性樹脂を用いて **84** のイソプロピリデンアセタールの脱保護、環化反応ならびに、オルトエステル部位の開裂、加水分解を一挙に進行させることとした。しかしながら、得られた粗生成物は複雑な混合物となり、 $\text{KDO} \cdot \text{NH}_3$  (**27**)の収率は22%に留まる結果となった。この理由は **84** のもつイソプロピリデンアセタールの脱保護が円滑に進行せず、順次生成する中間体が長時間、酸性条件に付されたためと考えた。

以上のように、イソプロピリデンアセタールを保護基にもつアルデヒドを用いた場合、アルドール反応において満足のゆく立体選択性が得られなかっただけでなく、その後の酸性条件下でのシアル酸への変換が難しいことがわかった。すなわち、著者が考える包括的なシアル酸の合成を達成するにあたっては、イソプロピリデンアセタールによって保護したアルデヒドを用いることは適していないと判断した。そこで中性条件下にて脱保護及びその後の変換が可能となるベンジル基でヒドロキシ基が保護されたアルデヒドを用いて、再度検討することとした。

## 第5節 ベンジル基によって保護した鎖状アルデヒド **85** の調製

保護基をベンジル基とした場合のシアル酸の合成経路を以下に示す(Figure II-1-8)。全てのヒドロキシ基をベンジル化したアルデヒドを糖より調製した後、ピルビン酸オルトエステル **56** を求核剤とした立体選択的アルドール反応と続くベンジル基の脱保護及び環化反応を中性条件下にて一挙に進行させる経路にてシアル酸の合成を試みることとした。

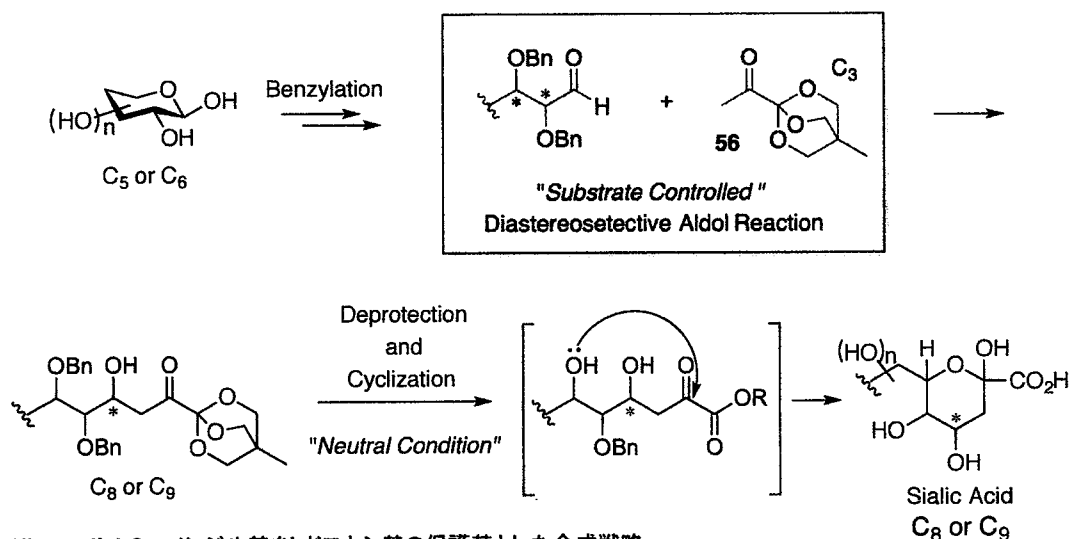
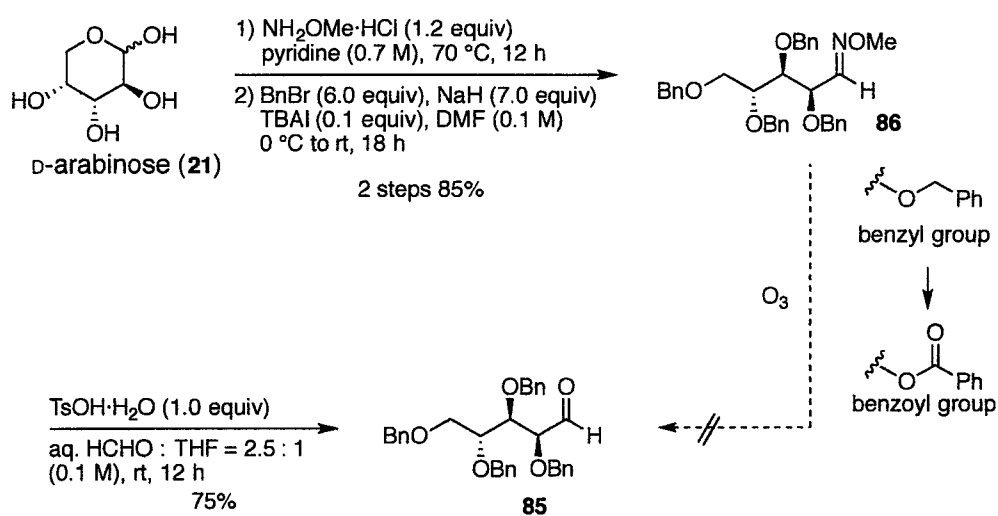


Figure II-1-8: ベンジル基をヒドロキシ基の保護基とした合成戦略

なおベンジル基を保護基として用いる利点として次の2点が挙げられる。1つは、ベンジル基の脱保護後は精製の困難な水溶性の生成物を与えることとなるが、ベンジル基であれば保護基由来の副産物が減圧下にて除去可能なトルエンのみであり、シアル酸のような高極性の化合物の合成に用いる保護基として適している点である。またもう1つの利点は、全てのヒドロキシ基の保護、脱保護の工程がそれぞれ一段階で可能となる点である。すなわち、我々が用いる基質であるアルデヒドは連続するポリオール構造を特徴としている。前述のイソプロピリデンアセタールでは二つのヒドロキシ基に対して環状保護されることから、奇数個のヒドロキシ基をもつ原料を用いる場合にはイソプロピリデンアセタールによって保護されないヒドロキシ基が生じることになる。したがってこれに対して新たに他の保護基を導入する工程が必要となる。またこのことは同時に段階的な脱保護工程が必要となることを意味する。一方でベンジル基によってそれぞれのヒドロキシ基を保護するならば、1段階にて保護基の脱保護が可能となる。

アルドール反応の基質となるアルデヒド **85** の合成は、イソプロピリデンアセタールを導入したアルデヒド **22** と同様にオキシムを行った後、ベンジル化を行うことで合成をできると考えた(Figure II-1-6)。すなわち、D-arabinose (**21**)に対してメトキシアミン塩酸塩を作用させてオキシムとした後に、NaH、BnBr を用いてすべてのヒドロキシ基をベンジル保護し2工程 85%でベンジルエーテル **86** を得た。次に前述の合成経路と同様に、ベンジルエーテル **86** からアルデヒド **85** への変換の際にオゾン分解を行ったところ、いずれかのベンジル基のベンジル位が酸化されることでベンゾイル基となった化合物が副生することがわかった。そこで **86** に対して酸性条件下、ホルムアルデヒドを用いたトランスオキシム化反応<sup>32</sup>を試みたところ、収率 75%で目的のアルデヒド **85** を合成することができた。



Scheme II-1-6 : D-arabinose (**21**)由来のアルデヒド**85**の合成

## 第6節 鎖状アルデヒド **85** を用いたアルドール反応により形成されるアルドール付加体の立体化学について

第4節にて示したように、ジアステレオ選択的にアルドール付加体を得るために、当初はアルデヒドの立体配座の固定化による立体選択性の向上を意図して環状アセタールを保護基としたアルデヒド **22** を用いた。しかしながら、イソピリデンアセタールの脱保護が予想以上に困難であったことから、著者はアルデヒドの保護基として中性条件下にて脱保護が行えるベンジル基を選択した。ヒドロキシ基がベンジル保護されたアルデヒドは鎖状化合物であることからその単結合は自由回転が可能であるが、一般に $\alpha$ 位に不斉中心をもつ鎖状の $\alpha$ -アルコキシカルボニル化合物を基質とした単純なアルキル化反応や還元反応といった求核付加反応では、Polar Felkin-Anh<sup>33</sup> モデルや chelation モデル<sup>34</sup> を適用することで優先して生じる不斉中心の立体化学の予測が可能である(Figure II-1-9)。

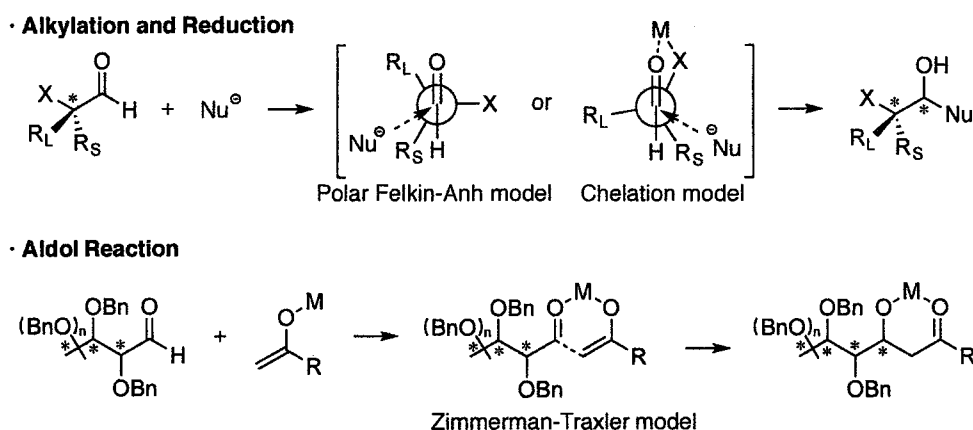


Figure II-1-9 : アルキル化反応とアルドール反応における遷移状態の相違

しかしながら一方で、アルドール反応においては求電子剤のカルボニル基と求核剤の金属エノラート間での面同士の反応となり、Zimmerman-Traxler モデル<sup>35</sup> に基づく分子間六員環遷移状態に基づき反応が進行することが知られている。それに加えて、著者が用いるアルデヒドは $\gamma$ 位もしくは $\delta$ 位にまでベンジルオキシ基が置換した不斉中心をもつ複雑な構造を特徴としたアルデヒドである。よって本系の場合には分子間の六員環遷移状態モデルに加えて、求電子剤であるアルデヒドのもつ置換基の効果や $\alpha$ -または $\beta$ -キレーション効果を考慮する必要がある、生じる絶対立体化学とその程度を予測することは非常に困難であることが懸念された。

なおこのような複数の不斉中心をもつ鎖状アルデヒドに対するアルドール反応の立体選択性の発現については、限定的ではあるものの $\alpha$ 位と $\beta$ 位に不斉中心をもつアルデヒドに対する反応系において Evans らにより参考となる知見が報告されている<sup>36</sup> (Figure II-1-10)。

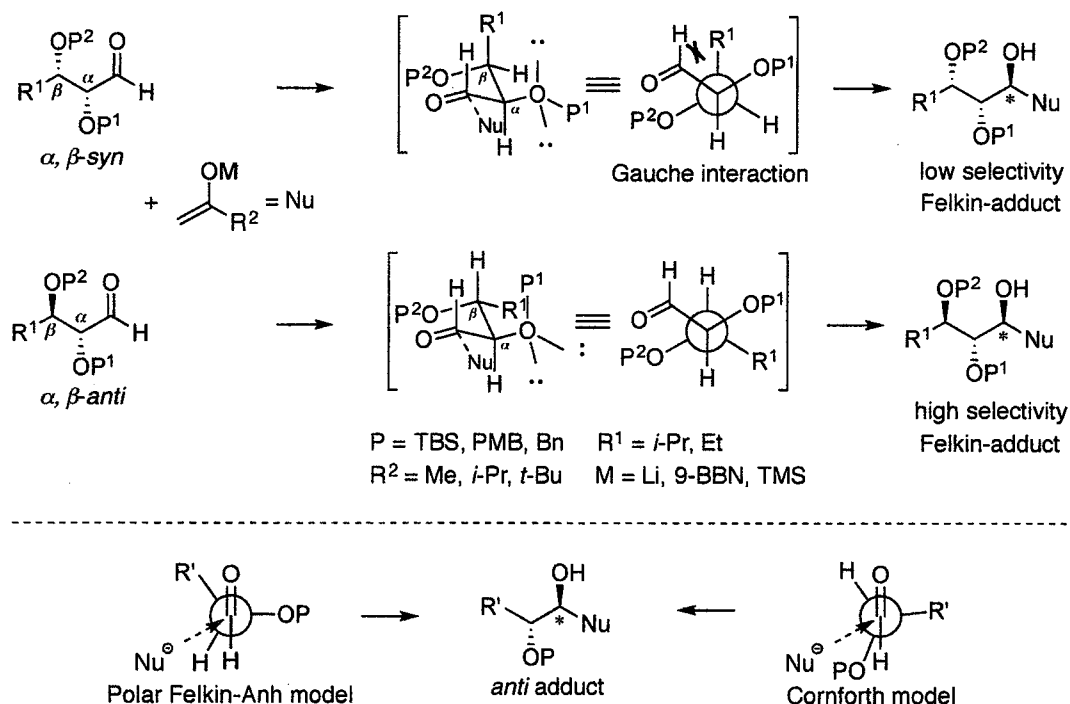


Figure II-1-10 : Evans-Cornforth model

その概要は、2つの不斉中心を有する $\alpha, \beta$ -アルコキシアルデヒドとメチルケトンとを求核剤としたアルドール反応においては、Cornforth モデルに従い反応が進行することで $\alpha, \beta$ 位間が*anti*配置となるアルデヒドを用いた場合に*syn*配置のものと比べて高い立体選択性でFelkin型の付加体(*anti*付加体)が得られるというものである。

Cornforth モデルとはカルボニルに対し、 $\alpha$ 位に置換する極性官能基がアンチとなる配座を経て求核付加が進行するという遷移状態モデルであり、Polar Felkin-Anh モデルと同様にFelkin型の付加体を与える。 $\alpha, \beta$ -アルコキシアルデヒドに対するアルドール反応において $\alpha, \beta$ -*anti*配置のものは $\alpha, \beta$ -*syn*配置のものに比べて高い立体選択性でFelkin型の付加体を与えるという要因は、Cornforth モデルに従いアルデヒドの置換基を配置し、さらにアルデヒドの $\beta$ 位を求核反応の際に不利とならない配座とした場合の両者間の遷移状態を比較することで説明されている。すなわち $\alpha, \beta$ -*syn*配置のアルデヒドでは、アルデヒドとかさ高いアル

キル基(R<sup>1</sup>)間の関係が *Gauche* 配座となるのに対して、 $\alpha$ ,  $\beta$ -*anti* 配置のアルデヒドではその位置に立体的に最も小さな水素原子が配向することから、後者は前者に比べて有利となるというものである (Evans-Cornforth モデル)。

しかしながら、Evans らが用いた基質は  $\alpha$ ,  $\beta$  位のみの不斉中心をもつアルコキシ基が置換したアルデヒドであり、求核剤も単純な構造である。よって複雑な立体環境をもつアルデヒドとピルビン酸等価体であるかさ高いオルトエステル **56** を用いる本系においても同様の傾向がみられるかは不明であった。

そこで我々は既存の C6+C3 戦略に基づくシアル酸合成の課題である「I. C3-C4 位間の結合形成反応の際に生じる立体化学の制御」に関する知見を得るために、5 炭糖から誘導可能な全ての相対的な立体配置の組合せをもつ  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -アルコキシアルデヒドを基質として系統的にアルドール反応の検討を行うこととした。5 炭糖は 3 つの連続する不斉中心に由来する全ての異なる相対立体配置の組合せをもつものが比較的安価に入手可能である。それに加えて、前述の D-arabinose (**21**) からベンジル保護されたアルデヒドの合成がわずか 3 工程で可能であることから、アルドール反応の系統的な検討を行う上で最適であると考えた。さらに立体配置の異なる C8 あるいは C9 のシアル酸誘導体の合成に繋がることも期待できる。

そこで著者は以下のアルデヒドを合成し、アルドール反応における立体選択性の検討を行った (Figure II-1-11)。

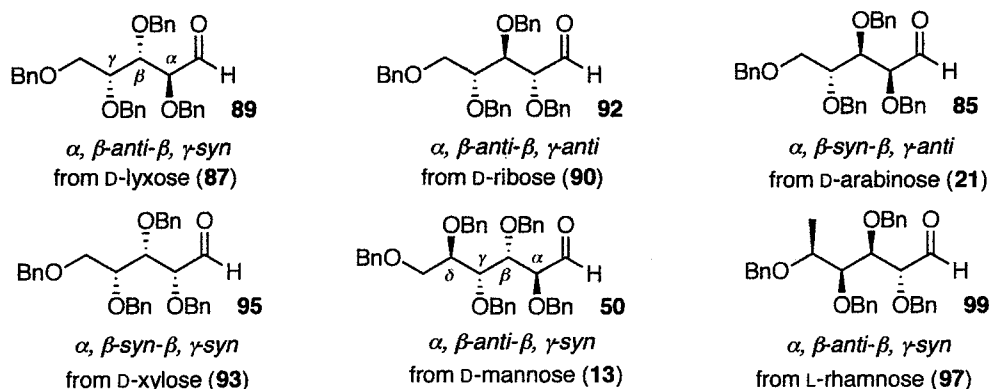


Figure II-1-11 : アルドール反応の検討に用いる五、六単糖より誘導したアルデヒド

まず  $\alpha$ ,  $\beta$  位間と  $\beta$ ,  $\gamma$  位間の相対的な関係が *anti-syn* 配置となるアルデヒド **89**、*anti-anti* 配置の **92**、また先に合成を示した *syn-anti* 配置となる **85**、*syn-syn* 配置となる **95** を用いることで、 $\alpha$ ,  $\beta$  位間に加えて  $\beta$ ,  $\gamma$  位間の相対立体配置がアルドール

ル反応において誘起される立体選択性にどのような影響を与えるかに関して精査することとした。さらにそれらに加えて、6炭糖より誘導される立体的にさらに複雑な構造をもつアルデヒド **50**、**99** についてもアルドール反応の検討に用いることとした。なおこれらのアルデヒドは第5節に示した D-arabinose (**21**)由来のアルデヒドと同様の3工程にて合成することができた (Figure II-1-12)。このアルデヒドの合成法は様々な糖に適用可能であり、多様なシアル酸の包括的合成法の開発に対応した一般性の高い合成法である。

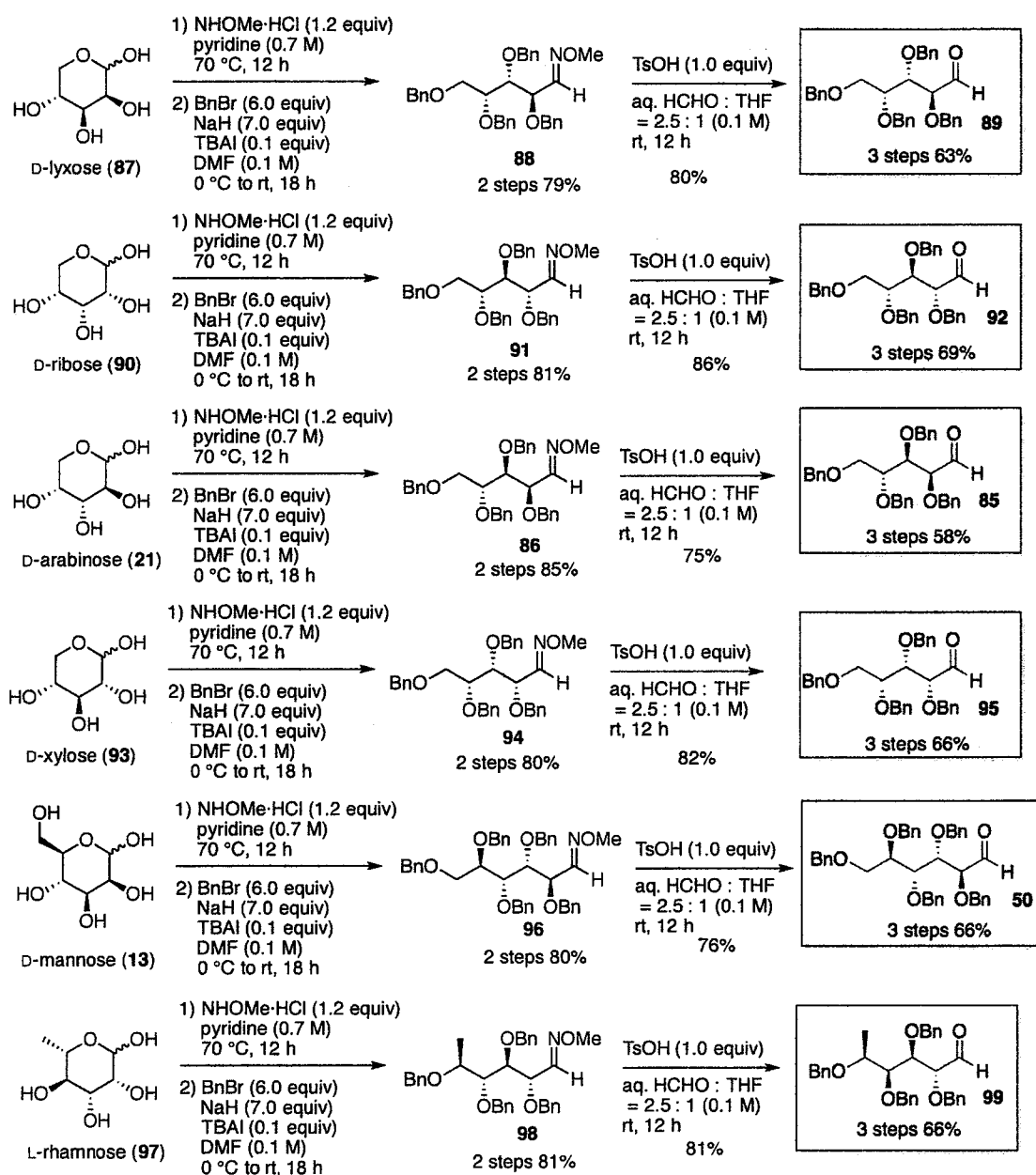


Figure II-1-12: 各種糖を原料としたアルデヒドの合成

## 第7節 ジアステレオ選択的アルドール反応の開発

第6節にて合成したアルデヒドとオルトエステル **56** を用いてアルドール反応の立体選択性に関する検討を行った。第4節にて行った検討では LDA を塩基に用いていたが、この際オルトエステル **56** が還元されたアルコール **66**(第3節参照)が副生することがわかった。よって LiHMDS を塩基として用いることとした。

なお D-arabinose 由来のアルデヒド **85** を基質としたアルドール反応において、添加剤として HMPA(entry 2)、または ZnCl<sub>2</sub>(entry 3)を添加して誘起される立体選択性について検討を行った(Table II-1-4)。

Table II-1-4 : 添加剤の検討

Reaction scheme showing the aldol reaction of aldehyde **85** with ortho-ester **56** (1.2 equiv) using LiHMDS (1.3 equiv) and an additive (1.3 equiv) in THF (0.067 M) at -78 °C for 0.5 h, yielding the Felkin-product **104**.

Entry	additive	dr	yield
1	—	7 : 1	67%
2	HMPA	3 : 1	49%
3	ZnCl <sub>2</sub>	11 : 1	60%

その結果、前者ではリチウムエノラートを用いた場合(entries 1)と比較して立体選択性が低下(dr = 3 : 1)したのに対して、後者においてはその向上が見られた(dr = 11 : 1)。よってその他のアルデヒドにおいても適宜 ZnCl<sub>2</sub> を添加してアルドール反応の検討を行った(Table II-1-5)。



Table II-1-5 : ベンジル保護したアルデヒドとオルトエステル56を用いたアルドール反応の検討

entry	aldehyde	additive	adduct	4,5- <i>anti</i> / 4,5- <i>syn</i> (yield)
1		—		>20 : 1 (54%)
2	<b>89</b> $\alpha, \beta$ - <i>anti</i> - $\beta, \gamma$ - <i>syn</i> D-lyxose ( <b>87</b> )	ZnCl <sub>2</sub>		>20 : 1 (50%)
3		—		>20 : 1 (51%)
4	<b>92</b> $\alpha, \beta$ - <i>anti</i> - $\beta, \gamma$ - <i>anti</i> D-ribose ( <b>90</b> )	ZnCl <sub>2</sub>		>20 : 1 (52%)
5		—		7 : 1 (62%)
6	<b>50</b> $\alpha, \beta$ - <i>anti</i> - $\beta, \gamma$ - <i>syn</i> D-mannose ( <b>13</b> )	ZnCl <sub>2</sub>		>20 : 1 (58%)
7		—		11 : 1 (51%)
8	<b>99</b> $\alpha, \beta$ - <i>anti</i> - $\beta, \gamma$ - <i>syn</i> L-rhamnose ( <b>97</b> )	ZnCl <sub>2</sub>		>20 : 1 (47%)
9		—		7 : 1 (67%)
10	<b>85</b> $\alpha, \beta$ - <i>syn</i> - $\beta, \gamma$ - <i>anti</i> D-arabinose ( <b>21</b> )	ZnCl <sub>2</sub>		11 : 1 (60%)
11		—		<2 : 1 (58%)
12	<b>95</b> $\alpha, \beta$ - <i>syn</i> - $\beta, \gamma$ - <i>syn</i> D-xylose ( <b>93</b> )	ZnCl <sub>2</sub>		<2 : 1 (<10%)

まず  $\alpha, \beta$  位間が *anti* 配置となるアルデヒド **89**、**92** を用いて反応を行ったところ、いずれの条件においても高い立体選択性で Felkin 型の付加体 **100**、**101** が得られた(entries 1-4)。なお **89**、**92** においては  $\beta, \gamma$  位間の相対的な立体化学の関係が異なる(**89** :  $\beta, \gamma$ -*syn*, **92** :  $\beta, \gamma$ -*anti*)がその違いによる顕著な立体選択性の差は見受けられなかった。次に同様に  $\alpha, \beta$  位間が *anti* 配置をもち、立体的にさらに複雑な構造をもつアルデヒド **50**、**99** を用いて反応を行った(entries 5-8)。この場合には ZnCl<sub>2</sub> を添加した際に立体選択性の向上が見られた。一方で、*syn* 配置となるアルデヒド **85**、**95** を用いて反応を行った場合には、*anti* 配置のアルデヒドを用い

た場合と比べて大きく立体選択性が低下した(entries 9-12)。以上の結果より、立体的に複雑な構造をもつアルデヒドとかさ高い求核剤を用いている本系においてもアルデヒドの $\alpha$ ,  $\beta$ 位間の相対的な立体配置の関係が、アルドール反応における立体制御の主たる支配的要因であるということを確認できた(entries 1-8 vs entries 9-12)。

一方で、 $\alpha$ ,  $\beta$ 位間が *syn* 配置となるアルデヒド **85**, **95** においては、 $\beta$ ,  $\gamma$ 位間の相対立体配置の違いによってアルドール反応の際に生じる立体選択性に顕著な差が見られるという興味深い知見が得られた。すなわち $\alpha$ ,  $\beta$ -*syn* 配置のアルデヒドの場合において、 $\beta$ ,  $\gamma$ 位間が *anti* 配置をもつものは *syn* 配置のものとは比べ高い立体選択性が得られることである(entries 9, 10 vs entries 11, 12)。この結果に関しては、前述の Evans–Cornforth モデルに基づきアルデヒドの $\gamma$ 位の立体配座が与える影響を考慮することでその説明が可能と考えられる (Figure II-1-13)。

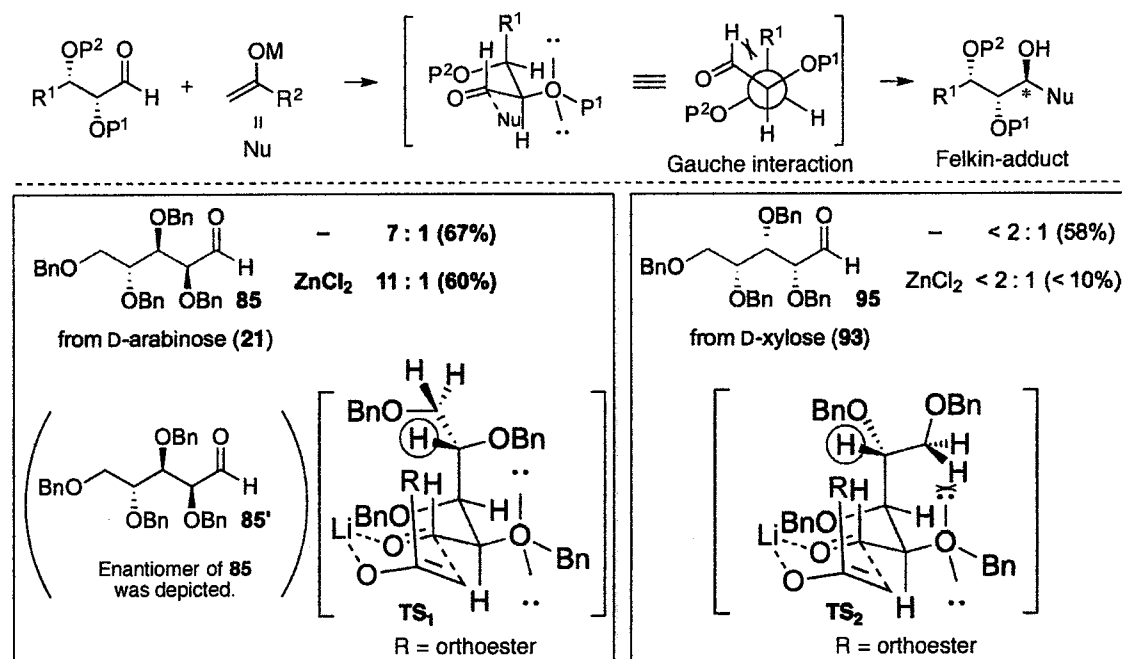
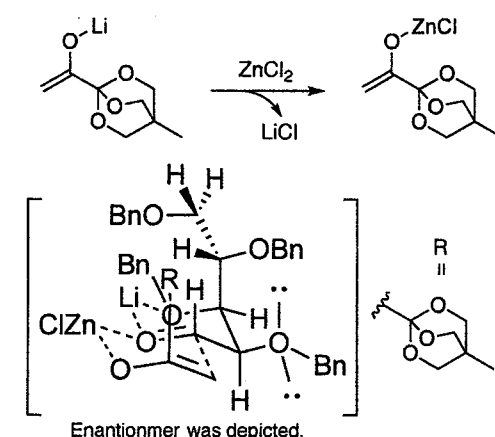


Figure II-1-13 :  $\alpha$ ,  $\beta$ -*syn*配置のアルデヒドにおける $\beta$ ,  $\gamma$ 位の効果、及びその反応機構

すなわち Evans–Cornforth モデルに **85** と **95** を当てはめ、アルデヒドの $\beta$ 位以降の構造を記載するとそれぞれの遷移状態は  $\text{TS}_1$  と  $\text{TS}_2$  となる。なお  $\text{TS}_1$  は説明の便宜上、エナンチオマーとして表記している。これらのアルデヒドは鎖状構造をもつことから自由回転が可能であるが、求核付加反応においては  $\text{sp}^2$  平面構造から  $\text{sp}^3$  四面体構造へと変化するアルデヒドの背面に対して、立体的に小さな水素原子が配向した配座がそれぞれ最も有利と予想される。この場合の両者間

の違いを比較すると、TS<sub>2</sub>は $\alpha$ 位に置換しているベンジルオキシ基に対して立体的にかさ高いアルデヒドの主鎖が配向することから、TS<sub>1</sub>に比べ立体反発が大きいために不利と考えられる。得られる立体選択性の差はこの違いに起因しているものであると考えている。

さらに D-arabinose (**21**)由来のアルデヒド **85** に関しては ZnCl<sub>2</sub> の添加により選択性の向上が見られた。この結果についてはアルデヒドとエノラート間の分子間での六員環遷移状態に加え、リチウムエノラートから亜鉛エノラートへの金属交換の際に生じる LiCl のリチウムイオンが  $\beta$ -chelation を形成することで立体配座の安定化に寄与したためと考えられる (Figure II-1-14)。



Enantiomer was depicted.  
Figure II-1-14 : ZnCl<sub>2</sub>の添加により生じる $\beta$ -キレーション効果

以上の検討より、 $\beta$ ,  $\gamma$ 位にまで不斉中心をもつ立体的に複雑かつ全てのヒドロキシ基をベンジル保護したアルデヒドを用いた場合においても、アルドール反応において高い立体選択性を得られることがわかった。さらに本結果より環状保護基をもたない鎖状のアルデヒドにおいても高い立体選択性を誘起できるということも併せて示すことができた\*。

なお第8節にて示すが、得られたアルドール付加体は全てフェルキン型の付加体であった。またアルデヒド **85** より得られた付加体 **104** がもつヒドロキシ基は *R* 配置であり、KDO·NH<sub>3</sub> (**27**) のもつ立体化学と同一であった。そこで **104** においては KDO·NH<sub>3</sub> (**27**) への誘導を行うとともに、本方法論がシアル酸合成において適切かの判断を行った。詳細は第9節にて示す。

\* 環状アセタールを導入した基質については  $\alpha$ ,  $\beta$ -syn 配置の **22** に加えて、 $\alpha$ ,  $\beta$ -anti 配置となる D-mannose 由来の **106** においても検討を行った。その結果、後者において高い立体選択性を得ることができた。すなわち環状保護基をもつアルデヒドにおいても、 $\alpha$ ,  $\beta$ 位間の相対的な立体化学の関係が得られる立体選択性の支配的要因であることが強く示唆される。

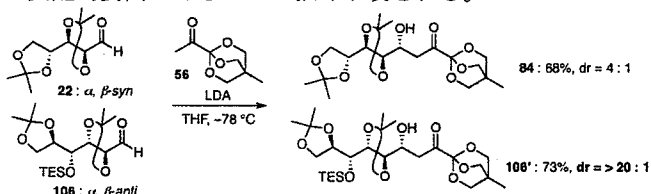


Figure : イソプロピリデンアセタールを保護基とした  $\alpha$ ,  $\beta$ -anti 配置のアルデヒド **106** を用いたアルドール反応

## 第8節 アルドール反応により生じたヒドロキシ基の絶対立体配置の決定

当初、アルドール反応により生じた立体化学の決定は、アルドール付加体から六員環のシアル酸誘導体へと導いた後、 $^1\text{H}$ -NMR 測定により得られる3位のメチレンプロトンのカップリング定数( $J$ 値)を解析することで行うことを予定していた(Figure II-1-15)。

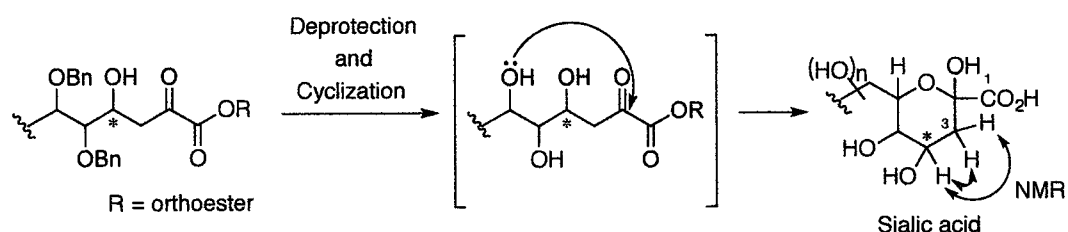


Figure II-1-15: 当初予定していた立体化学の決定法

しかしながらピラノースとフラノースが平衡混合物となることは想定していたものの、予想以上にフラノース型のものが存在しNMRが複雑化することがわかった。 $\text{KDO}\cdot\text{NH}_3$  (27)もその一例であり、27の場合にはピラノース、フラノースそれぞれのアノマー異性体に加え、ラクトンも平衡混合物として存在することが知られている(Figure II-1-16)。

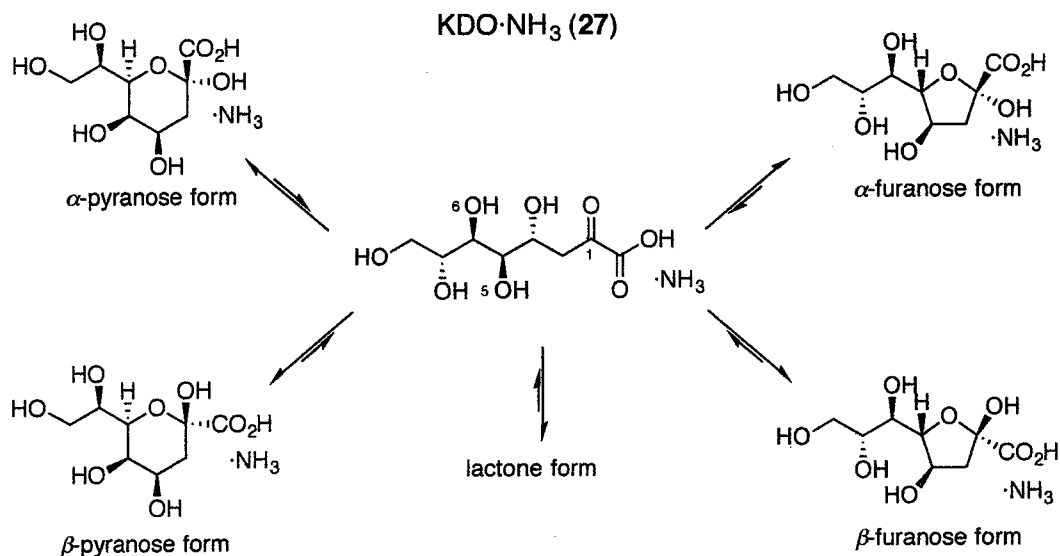
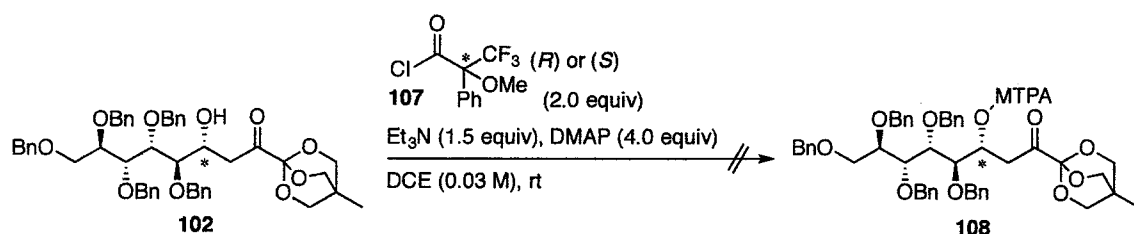


Figure II-1-16:  $\text{KDO}\cdot\text{NH}_3$  (27)における平衡混合物

第7節にて示した D-arabinose 由来の付加体 **85** に関しては、既知化合物である **27** へと誘導可能であることから、NMR を比較することでアルドール反応によっ

て生じた立体化学の決定ならびに構造の確認が可能であった。しかしながら、その他のアルドール付加体より得られる環状化合物は新規化合物であることから、ピラノースとフラノースがどの程度の混合比で得られるかを予測することは容易ではなかった。すなわち、Figure II-1-13 に示したような立体化学の決定は困難であることが予想された。そこで改良モッシャー法<sup>37</sup>による立体化学の決定を試みた。しかしながら、MTPACl (107)を用いたモッシャーエステル 108 への変換を行ったが、目的物を得ることはできなかった(Scheme II-1-7)。



Scheme II-1-7 : 付加体102からMTPAエステル108への変換

そこで、アルドール付加体の誘導化を行い、標品との機器データの比較を行うことでその決定を行うこととした。すなわちアルドール付加体より 10 工程を経てアルコール 109 へと誘導し、市販のキラルトリオール 110 より合成した (R)-109、(S)-109 とのキラル HPLC 及び旋光度の比較を行うことで生じた立体化学の決定を行った(Figure II-1-17)。本論文では D-mannose (13)由来の付加体 102 の立体化学の決定を 1 例として示す。

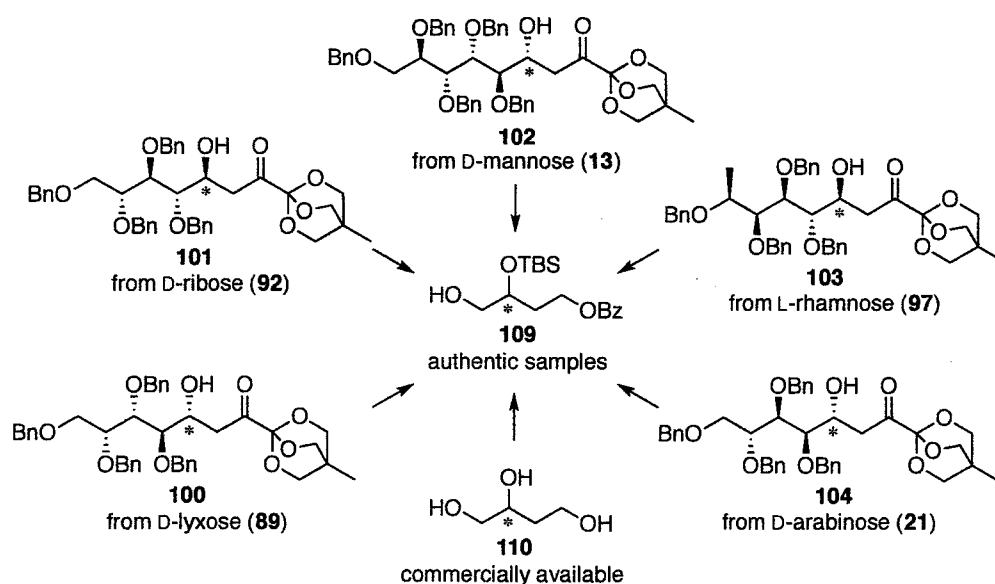
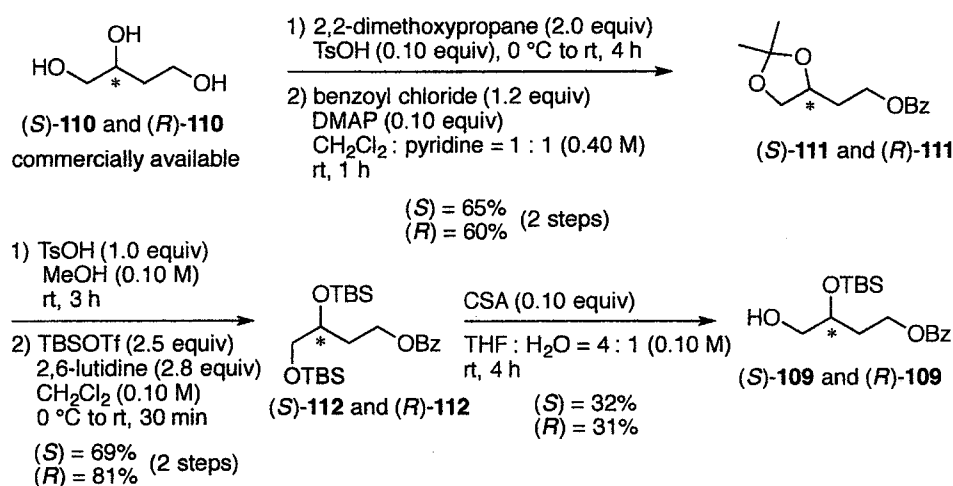


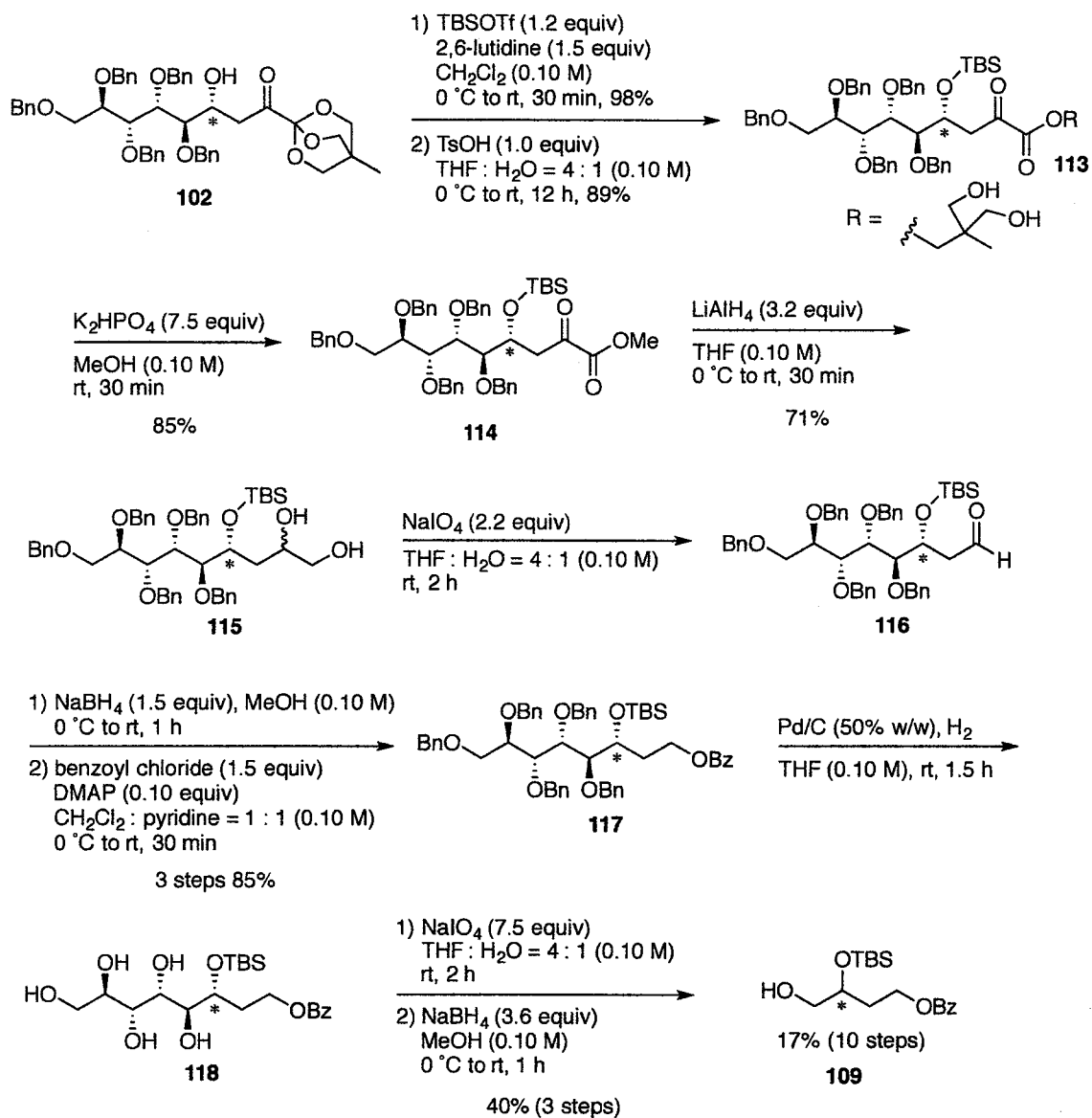
Figure II-1-17 : アルドール反応により生じた立体化学の決定について

まずキラルトリオール(*S*)-110、(*R*)-110 からアルコール(*S*)-109、(*R*)-109 への誘導を行った(Scheme II-1-8)。市販の *S* 体、*R* 体それぞれのキラルトリオール 110 の 1,2-ジオール部位に対して酸性条件下、イソプロピリデンアセタールによる保護を行った後、第一級ヒドロキシ基のベンゾイル化を行い(*S*)-111<sup>38a</sup>、(*R*)-111<sup>38b</sup> とした。次に 1,2-ジオールの保護基をイソプロピリデンアセタールから TBS 基へと変換し、酸性条件下にて第 1 級ヒドロキシ基に置換した TBS 基の選択的脱保護を行うことで標品となるアルコール(*S*)-109、(*R*)-109 へと導いた。



Scheme II-1-8 : キラルトリオール110からアルコール109への誘導

次にアルドール付加体 102 からアルコール 109 への変換を行った(Scheme II-1-9)。アルドール反応により生じたヒドロキシ基に対して TBS 保護を行った後、酸性条件下にてオルトエステル部位の加水分解を行いエステル 113 とした。続いて得られたエステル 113 に対してメタノール溶媒中、K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> を用いたメチルエステルへの交換反応を行った後に、得られた 114 の  $\alpha$ -ケトメチルエステル部位の LiAlH<sub>4</sub> による還元、NaIO<sub>4</sub> を用いたジオールの酸化的開裂を行うことでアルデヒド 116 とした。続いて、得られたアルデヒド 116 のアルコールへの還元ならびに生じたヒドロキシ基のベンゾイル化を行い 117 とした後、THF 溶媒中、Pd/C, H<sub>2</sub> 条件下にて水素添加反応によるベンジル基の脱保護を行った。最後に得られたポリオール 118 の NaIO<sub>4</sub> による酸化的開裂、得られたアルデヒドの還元を行いアルコール 109 へと誘導した。



Scheme II-1-9 : アルドール付加体103からアルコール109への誘導

5 steps

authentic samples

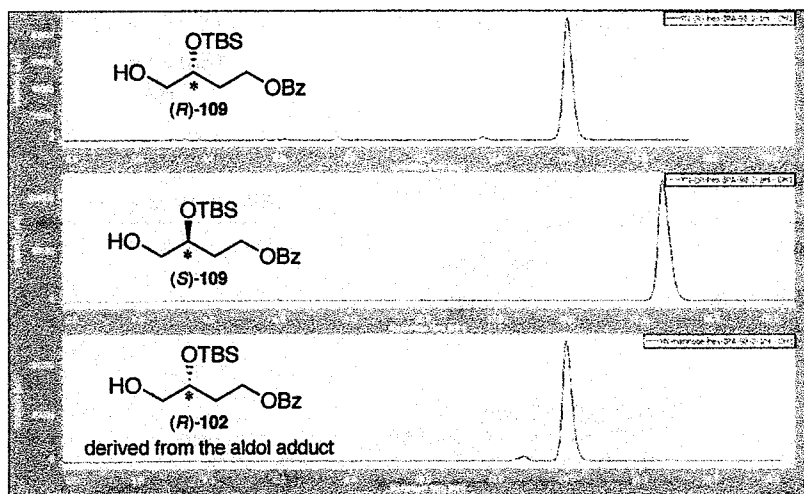
$(S)$ -110 and  $(R)$ -110

$(S)$ -109

$(R)$ -109

$[\alpha]_D^{23} -17.2^\circ$  ( $c$  0.59,  $\text{CHCl}_3$ )

$[\alpha]_D^{23} +15.0^\circ$  ( $c$  0.58,  $\text{CHCl}_3$ )



**Figure II-1-18: キラルカラムを用いたHPLC分析及び旋光度による付加体由来のアルコール109の絶対立体配置の決定**

42



## 第9節 アルドール反応を基軸とした KDO·NH<sub>3</sub> (27)の合成

第4節で記載したようにアルドール付加体からシアル酸までの変換工程において、酸性条件下でのヒドロキシ基の保護基の除去は適切でないことがわかった。その知見を基に中性条件下、Pd/C を用いた水素添加反応により一挙に脱保護及び環化反応が行えるベンジル基をヒドロキシ基の保護基として選択した。そこでシアル酸合成における保護基としてのベンジル基の妥当性を確認するために、D-arabinose (21)由来のアルドール付加体 **104** を用いて既知化合物である KDO·NH<sub>3</sub> (27)へと導くこととした。

合成を計画していた当初は、ベンジル基の脱保護及び環化反応により得られる **119** に対して弱酸性条件下にてオルトエステル部位の開裂を行った後、エステルの加水分解と続くアンモニア水処理を行うことで KDO·NH<sub>3</sub> (27)の合成を予定していた(Figure II-1-19)。

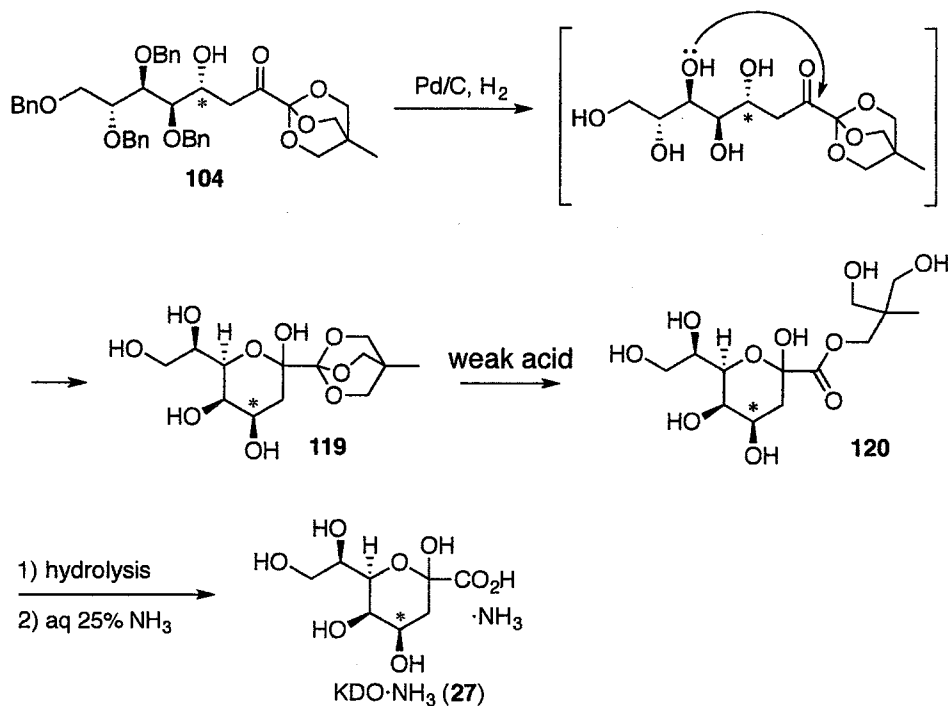


Figure II-1-19 : 予定していたKDO·NH<sub>3</sub> (27)への合成経路

それに対して、Pd/C を用いた水素添加反応によるベンジル基の脱保護においては、オルトエステル **56** の合成の検討(第3節)の際に、同条件に伏すことでオルトエステル部位が開裂することを見いだしていた。よって同様の反応が進行

すればベンジル基の脱保護、環化、オルトエステルの開裂を一挙に行えると期待した。

以上を念頭におき、水素添加反応によるベンジル基の脱保護及び環化反応を試みた。その結果、予想通りオルトエステル **119** ではなく、それが開裂したエステル **120** を得ることができた(Figure II-1-20)。この理由については、第3節で述べたようにパラジウムがルイス酸としてオルトエステル部位に配位することで、オルトエステルの開裂反応、水の付加、開環反応が順次進行することで **120** が得られたものと考えている。

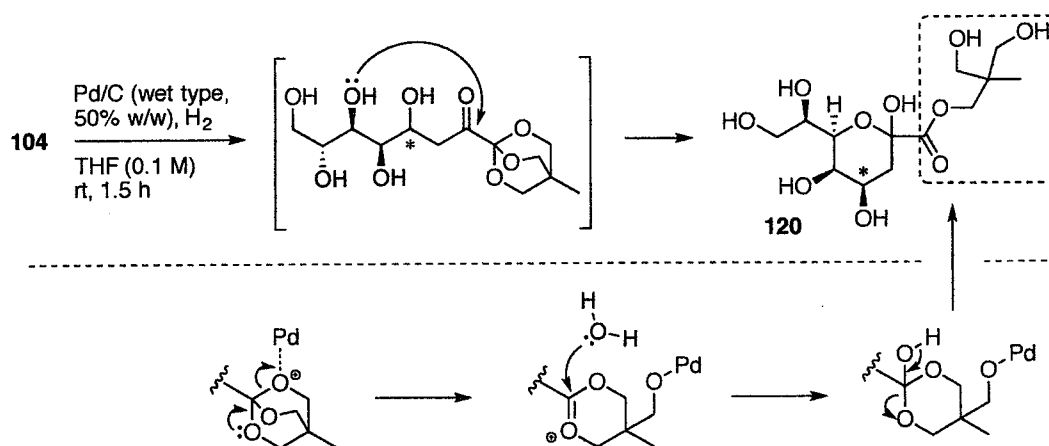
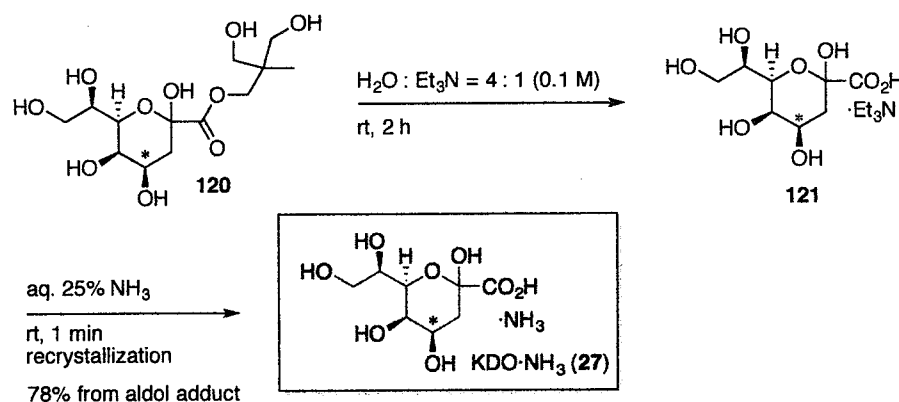


Figure II-1-20 : Pd/Cを用いた水素添加反応によるオルトエステル部位の開裂

なおオルトエステルの開裂は酸性条件下にて行われることが一般的であるが、中性条件下での Pd/C を用いた水素添加反応によってもエステルへと変換可能であることを、今回の著者の研究を通して新たに提示することができた。

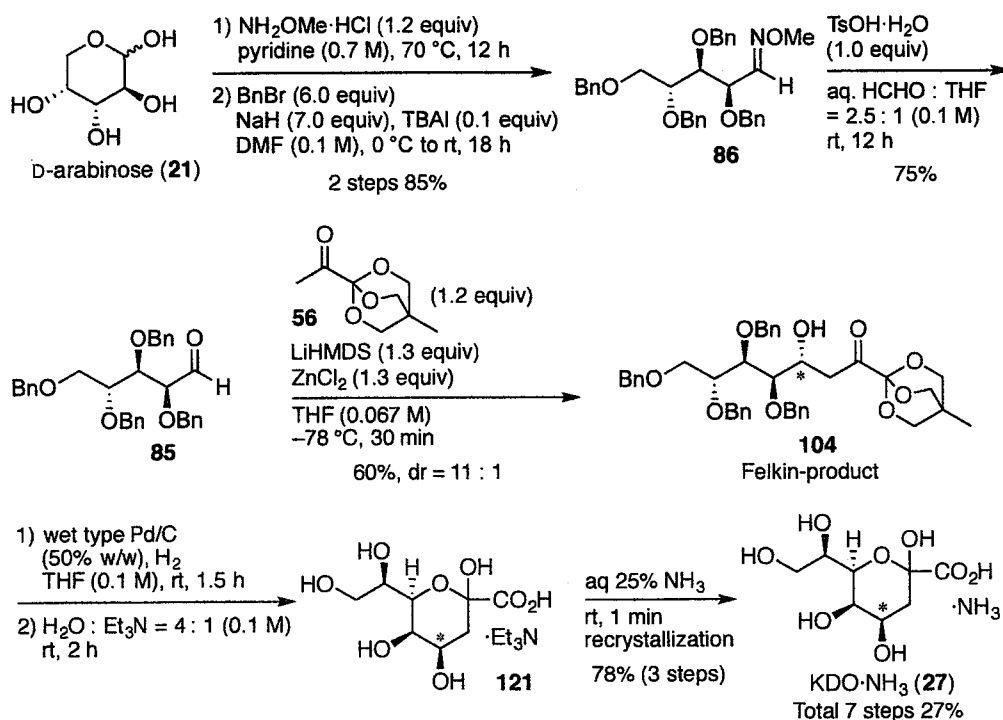
次に得られたエステル **120** に対して加水分解と続くアンモニア水処理を行うことで KDO·NH<sub>3</sub> (**27**)への誘導を行った (Scheme II-1-10)。



Scheme II-1-10 : エステル120からKDO·NH<sub>3</sub> (**27**)への合成

エステル **120** に対して水・トリエチルアミンを用いた加水分解を行うことでトリエチルアミン塩 **121** とした後に、アンモニア水での処理を行うことで  $\text{KDO} \cdot \text{NH}_3$  (**27**) の合成に成功した。なお構造決定は市販の  $\text{KDO} \cdot \text{NH}_3$  (**27**) の NMR データ及び文献の機器データと比較することで行った<sup>25b, 39-41</sup>。アルドール付加体 **104** から **27** への変換における高い通算収率(7 工程、27%)が示すとおり、中性条件下での誘導であれば問題が生じることなくシアル酸が得られることを確認できた。

全体の合成経路を以下に示す(Scheme II-1-11)。出発原料の D-arabinose (**21**) より、第 5 節に示した経路にてアルデヒド **85** へと導いた後、オルトエステル **56** を求核剤としたアルドール反応を行ない、4 工程でシアル酸の炭素骨格の立体選択的な構築を行った。次に得られた付加体 **104** に対して中性条件下、ベンジル基の脱保護及び環化反応、オルトエステル部位の開裂を一挙に進行させた後、加水分解と続くアンモニア水処理を行うことで総工程 7 工程、総収率 27% で  $\text{KDO} \cdot \text{NH}_3$  (**27**) の合成を達成した。



Scheme II-1-11 : D-arabinose (**21**)から $\text{KDO} \cdot \text{NH}_3$  (**27**)への合成経路

序論で示したように既存の合成法において課題であった「I. C3-C4 位間の結形成成反応の際に生じる立体化学の制御」と「II. 合成後期で酸化工程を排除す

る合成法」に関して、前者に関しては糖ユニットとピルビン酸ユニットの連結において基質制御型のアルドール反応を選択すること、また後者においては求核剤として酸化度がピルビン酸と同等のピルビン酸等価体を用いることでそれらの解決につながると考えた。この合成戦略に基づき著者は「糖由来のキラルな鎖状ベンジルオキシアルデヒドとオルトエステル **56** 間でのアルドール反応による立体選択的な炭素骨格の構築」を実現し、その結果、第 1 章の結果が示すように I と II の課題を解決することができた。

研究当初は、以上と同様の合成経路にてその他の付加体からもそれぞれのシアル酸へと導くことを予定していた。そこで付加体 **102** を用いてその検討を行ったが、第 8 節に示したようにピラノースとフラノースが平衡混合物として混在することがわかった。この知見よりその他の付加体からの誘導においても同様の結果となることが予想された。

以上より、様々な誘導体を合成可能な方法論とするためにはベンジル基の脱保護の際に 6 員環を形成するヒドロキシ基のみを遊離させる、すなわちベンジル基の位置選択的な脱保護が今後の検討課題である(Figure II-1-21)。

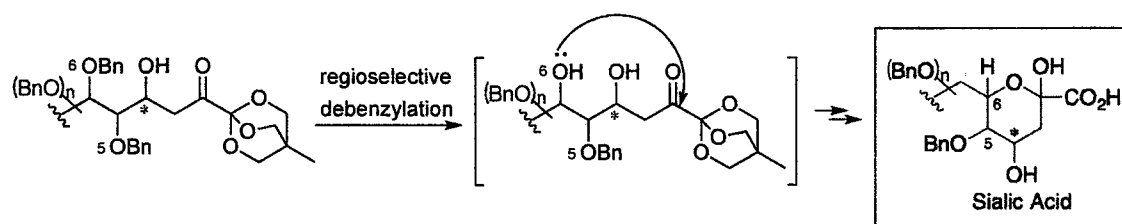


Figure II-1-21 : 位置選択的なベンジル基の脱保護

## 第2章 本方法論を用いた 5-Amino-sialic acid の合成

### 第1節 5-アミノ型シアル酸の合成戦略

序論、第1章に示したように、著者がシアル酸の包括的合成法の開発に着手した経緯は、非天然型を含む様々なシアル酸誘導体を合成可能な方法論を開発し、それを基に合成した構造改変型シアル酸をオリゴ糖に導入することで得られるシアロ糖鎖の構造活性相関を行うためである。その点において、第1章にて既存の合成法における課題であった「I. C3-C4 位間の結合形成反応の際に生じる立体化学の制御」と「II. 合成後期で酸化工程を排除する合成法」を解決し、まずは5-ヒドロキシ型のシアル酸である KDO·NH<sub>3</sub> (27)の合成を達成することができた。

一方で、序論にて述べたようにシアル酸類には5-ヒドロキシ型だけでなく5-アミノ型のシアル酸が多数存在している(Figure II-2-1)。

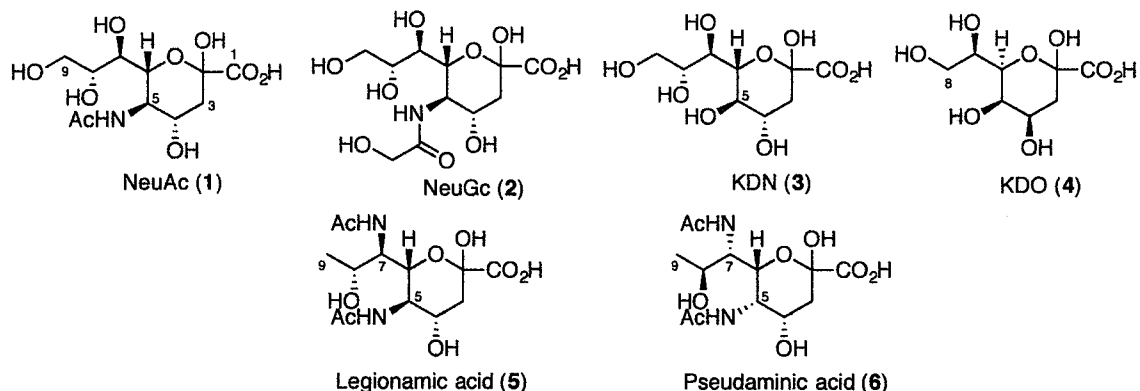


Figure II-2-1 : 5-ヒドロキシ型シアル酸と5-アミノ型シアル酸

ヒトを含む哺乳動物が主にもつシアル酸は5-アミノ型シアル酸である NeuAc (1)や NeuGc (2) (通常、NeuGc はヒトには存在しない<sup>42)</sup>) であり、これらの誘導体を含めたこれらの包括的な化学合成法の確立は、糖鎖関連の生命現象の解明だけでなく、糖鎖を基盤とした創薬においても極めて重要な課題となる。そこで著者は本方法論を5-アミノ型シアル酸の合成に適用することとした。すなわち、第1章にて用いた $\alpha$ 位に酸素原子が置換したアルデヒドにかわり、 $\alpha$ 位に窒素原子が置換したアミノ糖由来の $\alpha$ -アミノアルデヒドに対してオルトエステル 56 を求核剤としたアルドール反応、さらに付加体に対する中性条件下での水素添加反応による脱保護及び、環化反応を試みることとした(Figure II-2-2)。

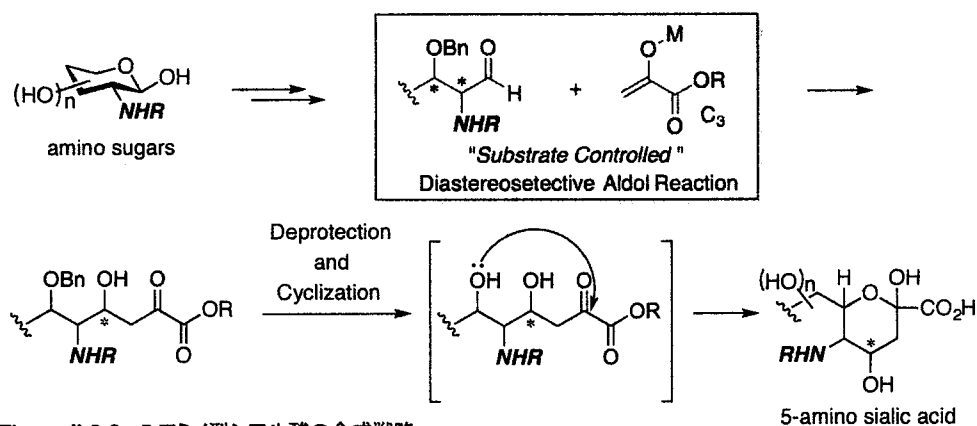


Figure II-2-2: 5-アミノ型シアル酸の合成戦略

以上のように著者の 5-ヒドロキシ型のシアル酸合成を 5-アミノ型のシアル酸合成に拡張することができれば、さらに多様なシアル酸の包括的合成が可能となる。加えて、ピルビン酸等価体を用いたアルドール反応によって、5-アミノ型のシアル酸を合成した例は報告されていないことから、実用性だけでなく新規性の面でも価値ある合成法となりうる。

そこで、実際に本方法論が 5-アミノ型シアル酸の合成に適用可能であることを確認するために、まず代表的なシアル酸である NeuAc (1) 及び、その簡略化された誘導体 **122** の合成を試みることにした。また  $\alpha$  位にアミノ基をもつアルデヒドを用いたアルドール反応において、基質となるアルデヒドのもつ相対的な立体化学の関係が立体選択性に与える影響を検証するために、 $\alpha, \beta$  位間が *syn* または *anti* となるそれぞれのアルデヒドを用いた検討も併せて行うことにした。すなわちアルドール反応には D-GlcNAc (17)、D-threonine (123) より合成した  $\alpha, \beta$ -*syn* 配置のアルデヒド **124**, **125** に加え、NeuAc (1) とその部分構造類縁体 **122** の構造に対応した D-ManNAc (38) ならびに L-threonine (126) 由来の  $\alpha, \beta$ -*anti* 配置のアルデヒド **127**, **128** を用いることにした (Figure II-2-3)。

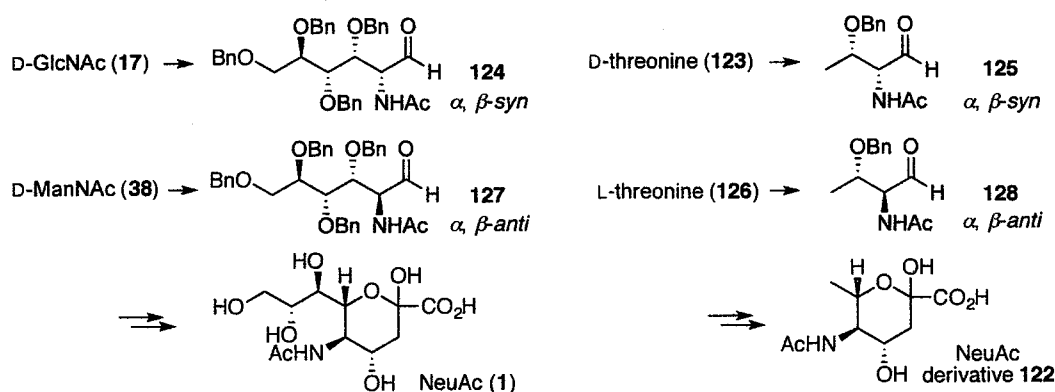
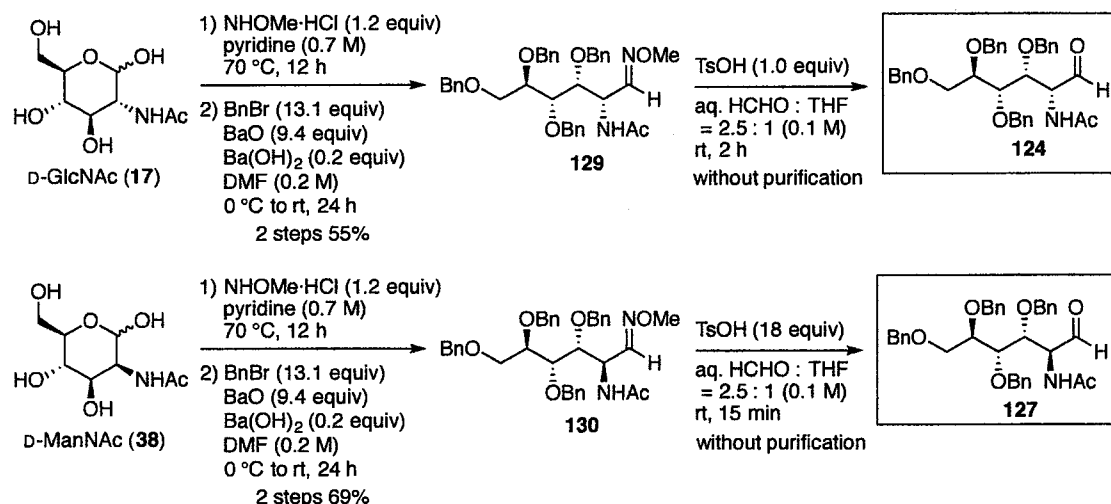


Figure II-2-3: アルドール反応の検討に用いるアルデヒド

## 第2節 アルドール反応に用いる $\alpha$ -アミノアルデヒドの合成

アミノ糖由来のアルデヒドはベンジル化の条件が異なるものの、 $\alpha$ -ベンジルオキシアルデヒドと同様のオキシム化、ベンジル化、トランスオキシム化の3工程を経て合成した(Scheme II-2-1)。



Scheme II-2-1 : アミノ糖由来のアルデヒド124、127の合成

すなわち出発原料であるアミノ糖 **17**、**38** に対してメトキシアミン塩酸塩を使用させオキシムとした後に、酸化バリウム、水酸化バリウムを用いたベンジル化を行い **129**、**130** とした。次に酸性条件下、トランスオキシム化反応を行った。D-GlcNAc (**17**)由来の **129** を基質とした際には問題なくアルデヒドを得ることができたが、D-ManNAc (**38**)由来の **130** の場合にはアルデヒド **127** の他に副生成物が粗生成物の NMR チャートより確認された\*。そこで検討を行った結果、TsOH を過剰量添加し、反応時間を短縮することでアルデヒド **127** のみを得ることに成功した。なおアルデヒド **124**、**127** はシリカゲルを用いた精製の際に一部がエピマー化することもわかった。したがって少量のシリカゲルを用いて短時間にてショートカラムを行った後にアルドール反応の基質として用いた。

\* アセトアミド部位がアルデヒドへ攻撃したことに因むオキサゾリン **131** と考えられる化合物が競争して生成することがわかった(Figure)。

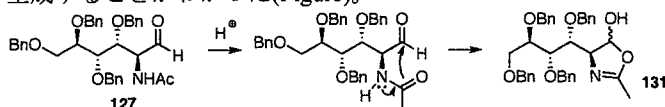
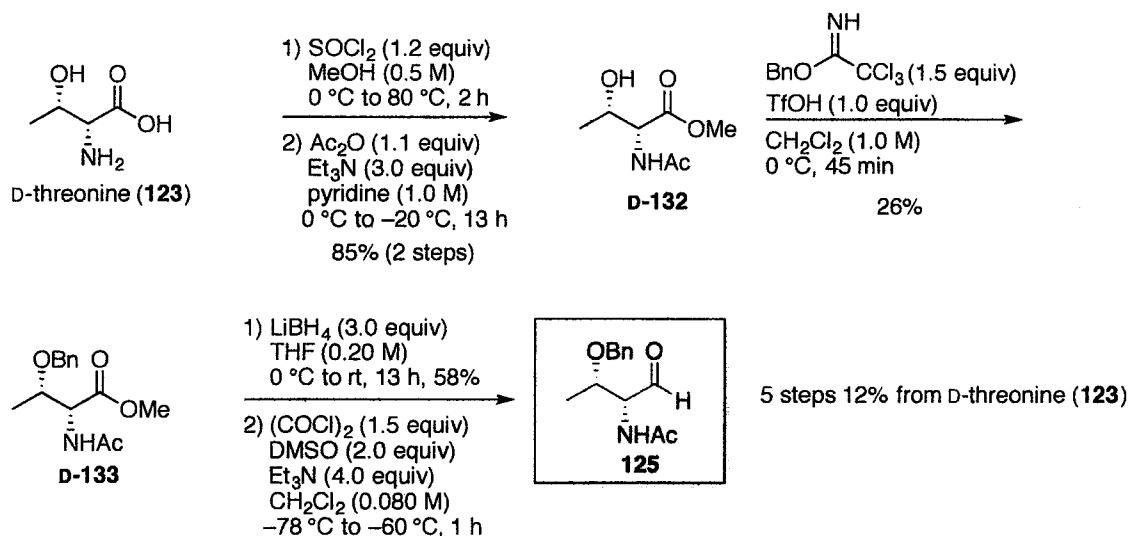


Figure : 想定される副生成物とその反応機構

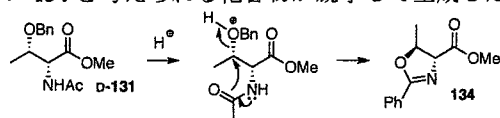
次にアルデヒド **125** は、D-threonine (**123**)に対するメチルエステル化及びアミノ基のアセチル化を行った後、ヒドロキシ基のベンジル化、メチルエステルの還元、アルコールの酸化の 5 工程を行うことで得ることができた(Scheme II-2-2)。



Scheme II-2-2 : アルデヒド**125**の合成経路

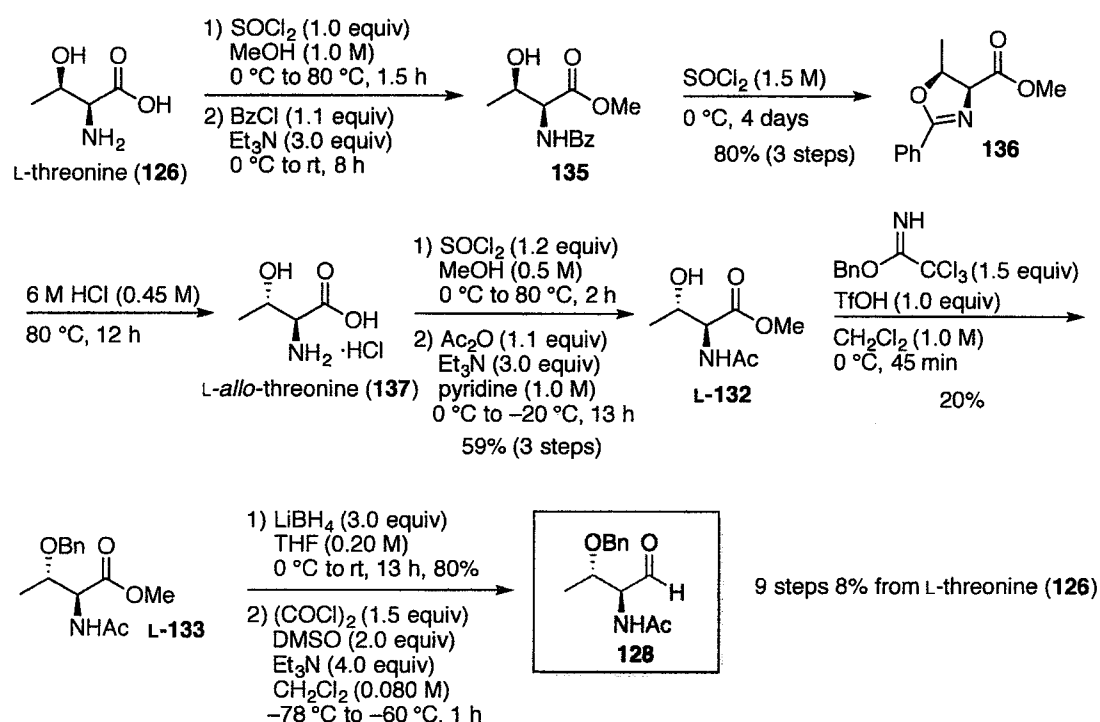
すなわちメタノール溶媒中、塩化チオニルを作用させメチルエステルとした後に、アミノ基のアセチル化を行い **D-132** とした。次にヒドロキシ基のベンジル化を行った。まず Scheme II-2-1 にて示したアミノ糖由来のポリオール化合物に対して行ったベンジル化と同様の条件にて **D-132** のヒドロキシ基のベンジル化を試みた。しかしながら反応中の TLC より、メチルエステル部位が即座に加水分解されたと思われる様子が見受けられた。そこで酸性条件下、ベンジル 2,2,2-トリクロロアセトイミダートを用いたベンジル化を試みた。しかしながらこの場合にも副生成物が競争して生成した結果、目的の **D-136** が 26%の収率で得られるのみであった\*。次に得られた **D-133** のメチルエステルの還元を行いアルコールとした後に Swern 酸化によりアルデヒド **125** の合成を行った。

\* この場合には $\beta$ 位のヒドロキシ基に対してアミノ基上のアセチル基による  $\text{S}_{\text{N}}2$  反応が進行し、オキサゾリン **134** と考えられる化合物が競争して生成した (Figure)。





一方で、L-threonine (**126**)から $\alpha, \beta$ -anti 配置のアルデヒド **128**を得るためには、上述の変換の前に立体反転<sup>43</sup>のための4工程を要した(Scheme II-2-3)。すなわち出発原料の L-threonine (**126**)に対してメチルエステル化を行った後、アミノ基のベンゾイル化を行い **135** とした。続いて **135** を酸性条件下に伏すことで、先と同様の $\beta$ 位ヒドロキシ基に対するアミド部位の $S_N2$ 反応により立体反転を伴う環化反応が進行しオキサゾリン **136** を得た。なおこの反応には原料の消失に0℃にて4日間を要した。得られた **136** に対して強酸性条件下、オキサゾリン部位の加水分解を行うことで $\alpha, \beta$ -anti 配置となる L-allo-threonine (**137**)に誘導した。以上が立体反転の工程である。以降の工程は *syn* 配置のアルデヒド **125** と同様に行った。この場合にも酸性条件下でのベンジル化において先と同様の化合物が競争して生成するという問題はあったものの、アルデヒド **128** を得ることができた。以上のように合成したアルデヒド **125**、**128** はアミノ糖由来のアルデヒドと同様にシリカゲル中にて一部がエピマー化することがわかった。よってこの場合も精製に関してはアミノ糖由来のアルデヒドと同じように少量のシリカゲルを用いて短時間にてショートカラムを行った後にアルドール反応の基質として用いた。

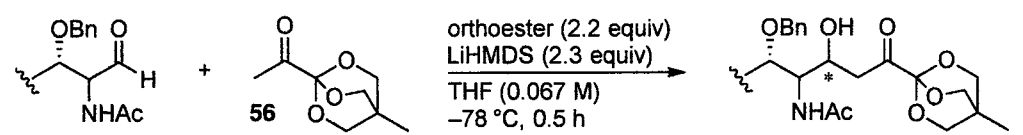
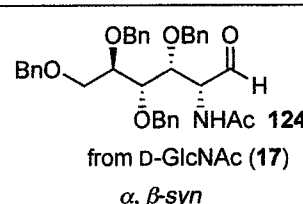
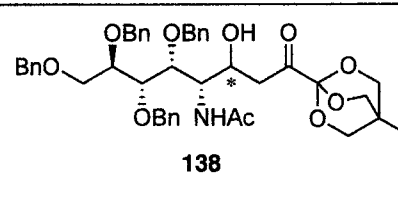
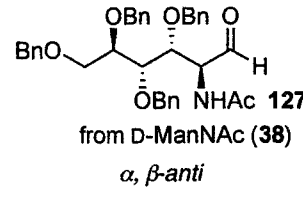
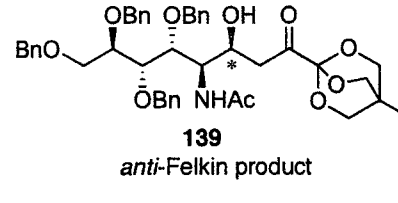
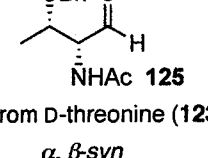
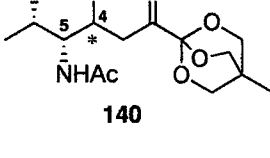
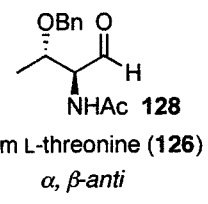
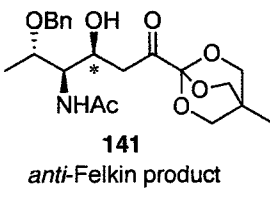


Scheme II-2-3 : アルデヒド**128**の合成経路

### 第3節 $\alpha$ -アミノアルデヒドを基質としたジアステレオ選択的アルドール反応

次に得られた4種類のアルデヒド **124**、**125**、**127**、**128** を用いてアルドール反応を行った。なお基質となるアルデヒドの $\alpha$ -アセチルアミノ基の窒素上の水素は酸性度が高いことが予想されることから、アルドール反応においては塩基とピルビン酸オルトエステル **56** をそれぞれ二当量用いて反応を行った(Table II-2-1)。

Table II-2-1 :  $\alpha$ -アミノアルデヒドを基質としたアルドール反応の検討

		
Entry	aldehyde	adduct 4, 5- <i>anti</i> / 4, 5- <i>syn</i> (yield)
1	 <p>from D-GlcNAc (<b>17</b>) <math>\alpha, \beta</math>-<i>syn</i></p>	 <p><b>138</b> 3.5 : 1 (76%)</p>
2	 <p>from D-ManNAc (<b>38</b>) <math>\alpha, \beta</math>-<i>anti</i></p>	 <p><b>139</b> <i>anti</i>-Felkin product 1 : &gt;20 (82%)</p>
3	 <p>from D-threonine (<b>123</b>) <math>\alpha, \beta</math>-<i>syn</i></p>	 <p><b>140</b> &lt; 2 : 1 (65%)</p>
4	 <p>from L-threonine (<b>126</b>) <math>\alpha, \beta</math>-<i>anti</i></p>	 <p><b>141</b> <i>anti</i>-Felkin product 1 : 6 (71%)</p>

まずアミノ糖由来のアルデヒド **124**、**127** とピルビン酸等価体 **56** とのアルドール反応を行った(entries 1, 2)。その結果、D-GlcNAc (**17**)由来の $\alpha, \beta$ -*syn* 配置のアルデヒド **124** を基質とした場合には十分に高い立体選択性の発現が見られなかったのに対して、 $\alpha, \beta$ -*anti* 配置となる D-ManNAc(**38**)由来のアルデヒド **127** を用い

て反応を行った場合には、高い立体選択性でアルドール付加体 **139** が得られた。なお、このとき得られた主生成物の立体化学は $\alpha$ -ベンジルオキシアルデヒドを基質として用いた場合とは逆の *anti*-Felkin 型の付加体ということが後にわかった\* (第2章第4節)。次にアミノ糖由来のアルデヒドと比べて簡略化された構造をもつ threonine 由来のアルデヒド **125**, **128** を用いて反応を行ったが、先と同様に $\alpha,\beta$ -*anti* 配置となる **128** を用いた場合に、 $\alpha,\beta$ -*syn* 配置のものと比べて高い立体選択性で *anti*-Felkin 型の付加体 **141** を与えることがわかった (entries 3 vs 4)。

なお $\alpha$ -アミノアルデヒドを基質に用いた系において *anti*-Felkin 型の付加体が得られた理由としては次のように考察した。Figure II-2-4 に示す図はピルビン酸オルトエステル **56** から生じるリチウムエノラートを紙面手前側、アルデヒドを奥側に配置した遷移状態の図(TS<sub>3</sub>)である。前述したようにこの反応系では2当量の塩基を用いていることから、基質の酸性プロトンの脱プロトン化によりリチウムアミドが生成する。次にそのリチウムが隣接するアルデヒドと $\alpha$ -キレーションを形成することで $\alpha$ -ベンジルオキシアルデヒドとは逆向きにカルボニル面が固定され、さらに分子間の六員環キレーションを経由した求核付加反応が主鎖とは逆側から進行したために *anti*-Felkin 型の付加体が優先的に得られたものと考えられる。

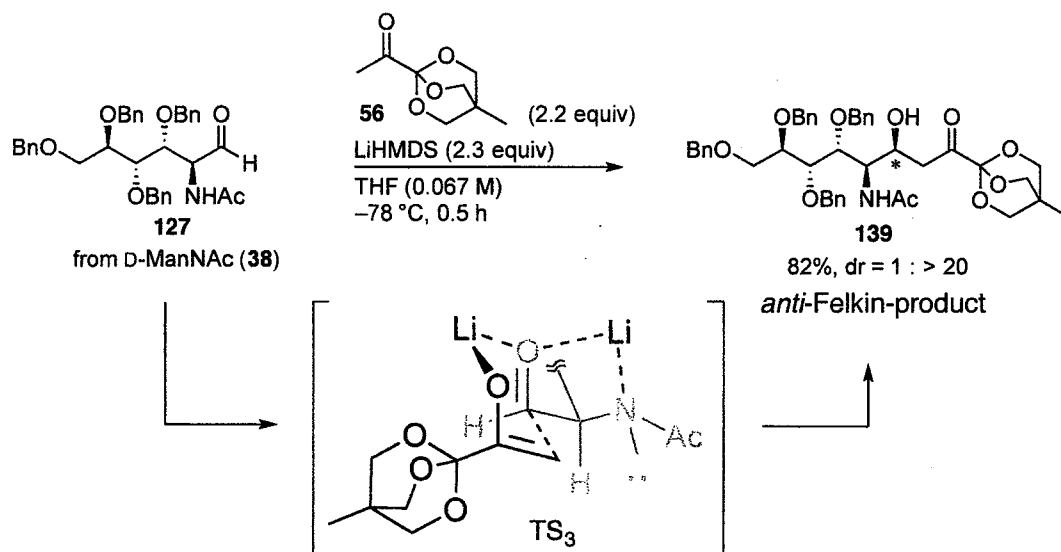


Figure II-2-4 :  $\alpha,\beta$ -*anti*配置となる $\alpha$ -アミノアルデヒド**127**を基質としたアルドール反応における反応機構

\* アルドール付加体 **138**, **140** については立体化学の決定は行っていない。

さらに以上の検討の結果を比較すると、得られている立体化学は逆となるが  $\alpha$ -ベンジルオキシアルデヒドと同様に  $\alpha, \beta$ -*anti* 配置のアルデヒドを用いた場合に *syn* 配置のアルデヒドと比較して高い立体選択性が得られていることがわかる。この結果に関しては、TS<sub>3</sub> にアルデヒドの  $\beta$  位以降の構造を記載した遷移状態モデルにおいて、リチウムアミドの  $\alpha$ -キレーションを妨げない配座とした場合の両者間の比較を行うことで説明ができる (Figure II-2-5)。すなわちアルデヒドの  $\beta$  位の置換基に関してはリチウムイオンの背面に立体的に最も小さな水素原子が配向する配座とした場合が  $\alpha$ -キレーションの形成において有利と考えられる。このとき  $\alpha, \beta$ -*syn* 配置のアルデヒド (TS<sub>4</sub>) ではカルボニル基への求核付加反応の後に  $sp^3$  炭素へと再混成されるアルデヒドの背面に最もかさ高い主鎖部分が配向することから、 $\alpha, \beta$ -*anti* 配置の TS<sub>5</sub> と比べ不利になると推測できる。よってアルドール反応においてこのような立体選択性の差が生じていると考えている。

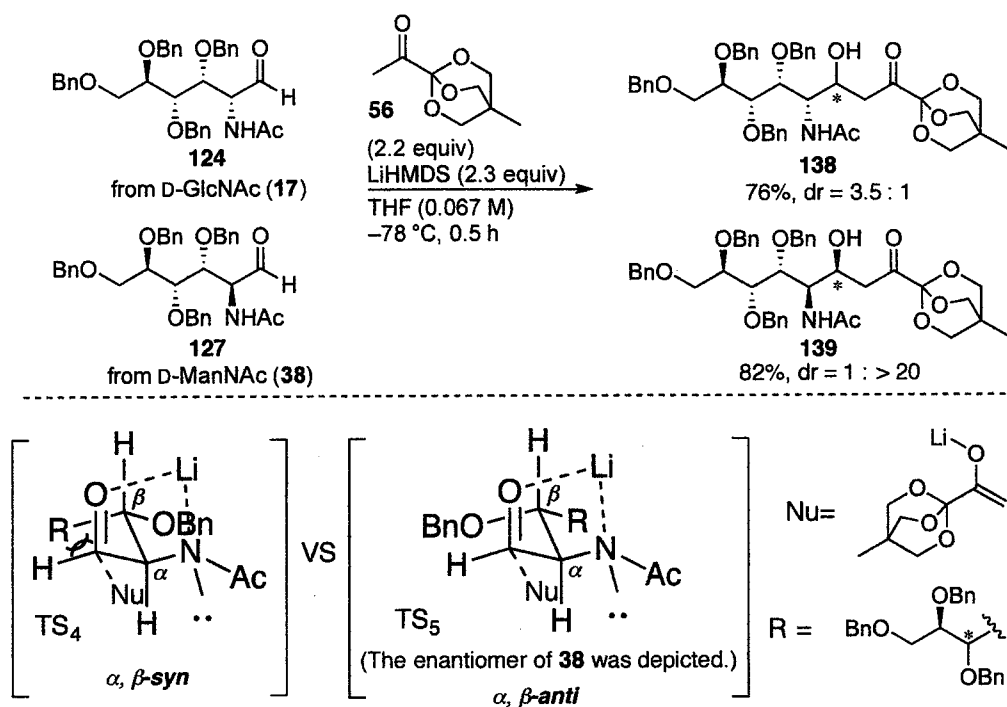
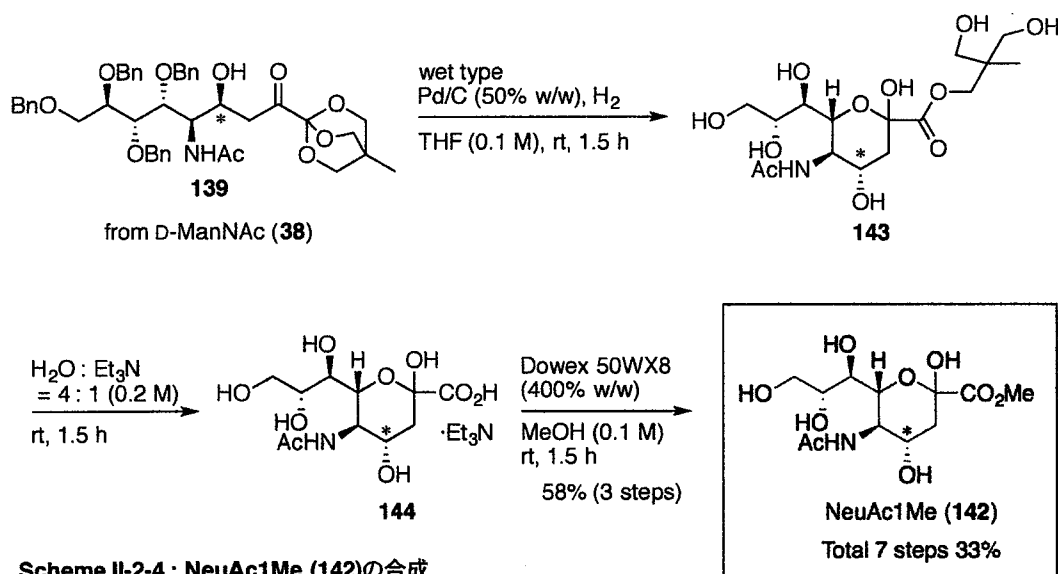


Figure II-2-5 : 遷移状態から推察される  $\alpha, \beta$ -*anti* と  $\alpha, \beta$ -*syn* 配置間での相違

#### 第4節 NeuAc1Me (142)とその誘導体 122 の合成

前節に示したように、アルドール反応において良好な結果にて付加体 **139**、**141** を得ることができた。そこで次に  $\text{KDO} \cdot \text{NH}_3$  (**27**)の場合と同様の  $\text{Pd/C}$  を用いた水素添加反応を行う経路にて付加体 **139**、**141** から NeuAc (**1**)のメチルエステル体である NeuAc1Me (**142**)とその C8 位以降の側鎖が欠如した新規部分構造類縁体 **122** の合成を試みた。

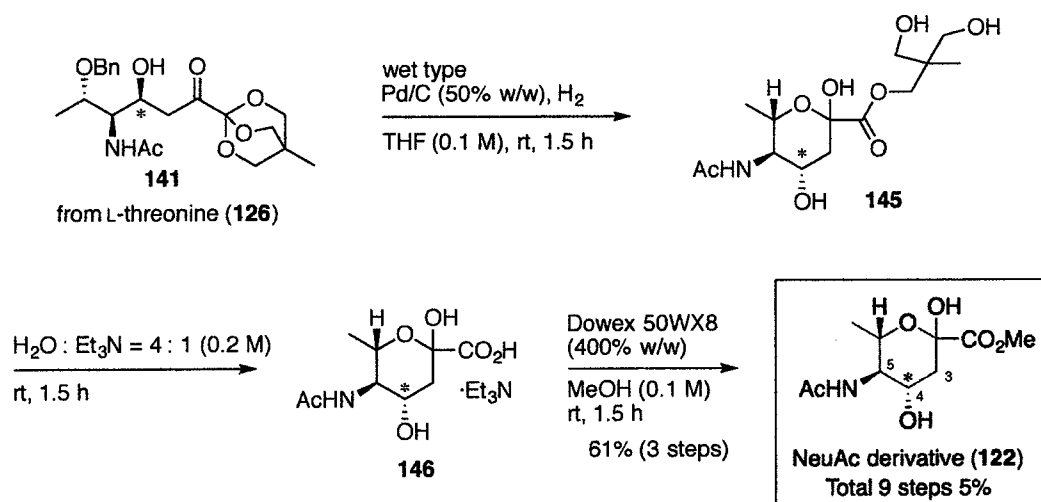
まず 5-アミノ型シアル酸に対して先と同様の変換が可能であるか確認するために、D-ManNAc (**38**)より合成した付加体 **139** を用いて既知化合物である NeuAc1Me (**142**)への変換を行った(Scheme II-2-4)。



Scheme II-2-4 : NeuAc1Me (**142**)の合成

得られた付加体 **139** に対して水素添加反応を行いベンジル基の脱保護及び環化を行ったところ、 $\text{KDO} \cdot \text{NH}_3$  (**27**)の合成の場合と同様にオルトエステル部位が開裂したエステル **143** を得ることができた。次にトリエチルアミンを用いた加水分解を行った後、メチルエステル化を行うことで良好な収率にて NeuAc1Me (**142**)の合成を達成した。すなわち 5-アミノ型シアル酸に対しても本方法論が適用可能であることが確認できた。なお化学構造の決定は文献<sup>44, 45</sup>の機器データの比較により行った。

次に L-threonine (126)から導いた付加体 **141** より新規シアル酸誘導体である **122** への誘導を行った(Scheme II-2-5)。



Scheme II-2-5 : NeuAc誘導体 (**122**)の合成

先と同様、付加体 **141** に対して水素添加反応を行いベンジル基の脱保護及び環化を行ったところ、この場合も同様にオルトエステル部位が開裂したエステル **145** を得ることができた。最後にトリエチルアミンを用いた加水分解、メチルエステル化を行い、新規 NeuAc 誘導体 **122** の合成も達成することができた。

なお **122** の化学構造については以下のように決定した(Figure II-2-6)。まず **122** の4位、5位、6位のメチンプロトンの $J$ 値について確認を行った。その結果、観測された $J$ 値は5位–6位間ならびに4位–5位間共に 10.0 Hz であり、それぞれに置換している水素は互いにアキシアルの関係に存在していることが確認された。すなわちアルドール反応においてアルデヒドがエピマー化していないということ、また4位ヒドロキシ基(アルドール反応により生じるヒドロキシ基)の立体化学は **142** と同様の  $S$  配置であることが確認された。

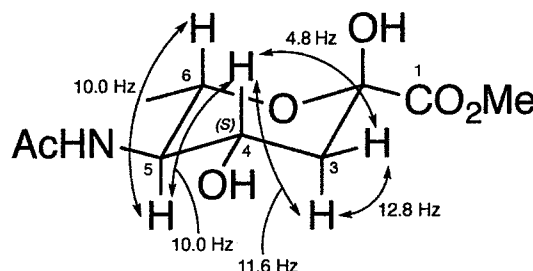


Figure II-2-6 : **122**の化学構造の決定

加えて **122** の4位メチン水素と3位メチレン水素のカップリングパターンが **142** のそれと酷似しているということも **122** が **142** と同様の立体化学であることを支持するものである(Figure II-2-7)。

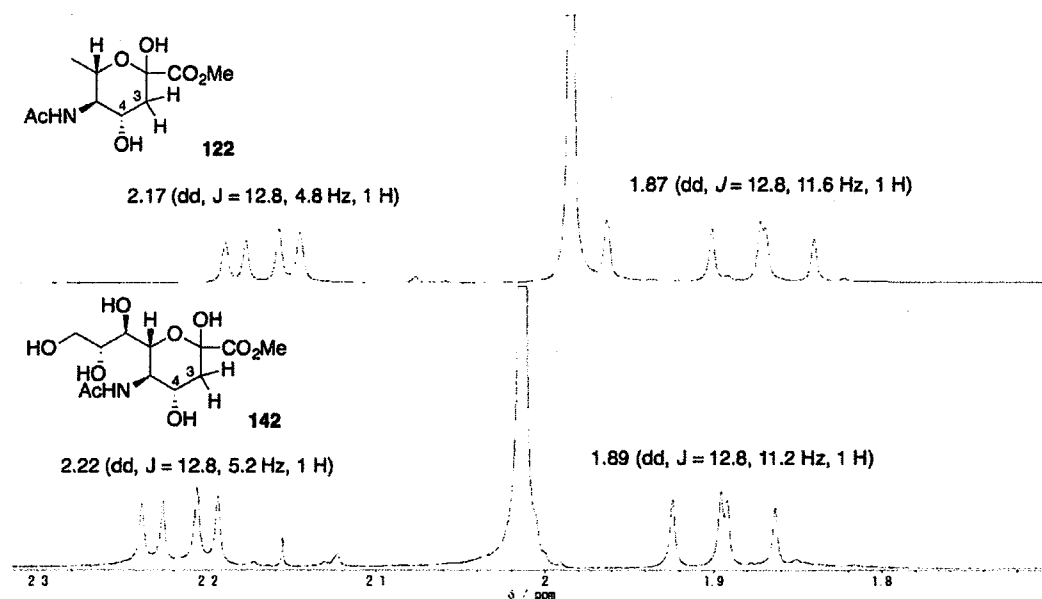


Figure II-2-7 : 122と142の<sup>1</sup>H-NMRにおける3位メチレンプロトンのカップリングの比較

以上のように、第1章の5-ヒドロキシ型シアル酸の合成に用いた方法論を5-アミノ型シアル酸の合成にも適用することが可能であるということがわかった。したがって本手法はピルビン酸オルトエステル **56** を求核剤としたアルドール反応により、目的のシアル酸に対応した構造をもつアルデヒドを調製することができれば、多様なシアル酸の包括的合成を実現する方法論を確立することができた (Figure II-2-8)。

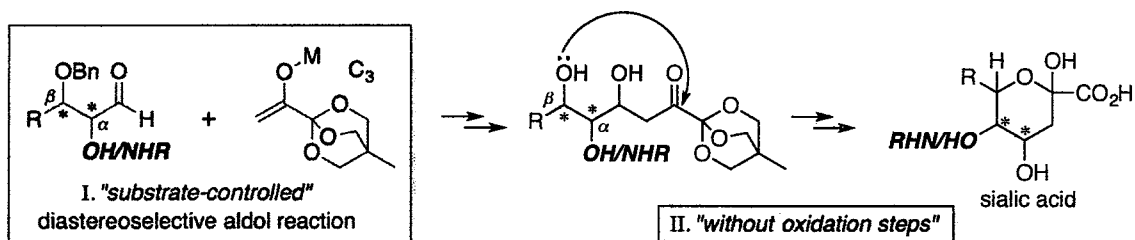


Figure II-2-8 : オルトエステル56を求核剤としたアルドール反応によるシアル酸の包括的合成法

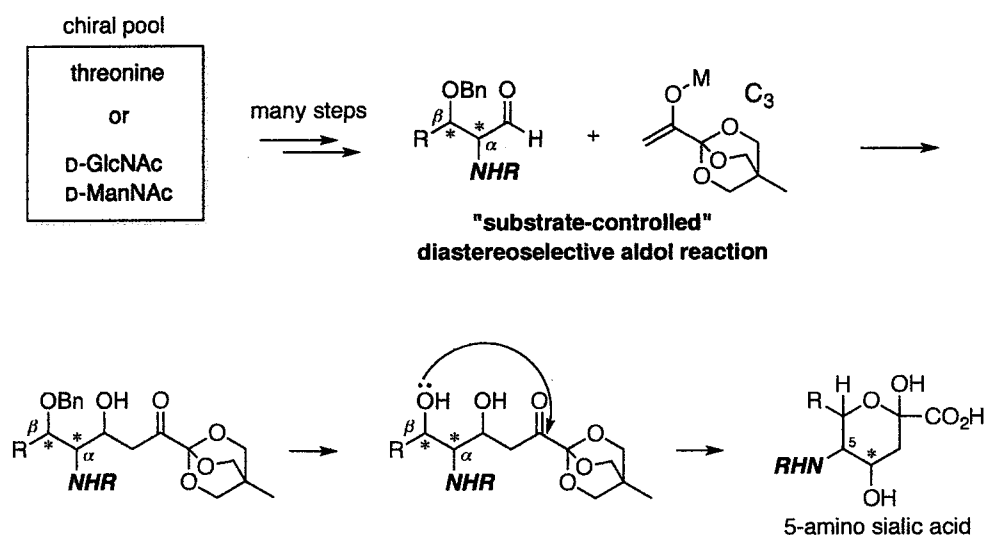
### 第3章 触媒的脱炭酸型不斉アルドール反応によるビスナルアミノアルコール構造の立体選択的構築法の開発

#### 第1節 5-アミノ型シアル酸の合成に用いる $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノアルデヒドについて

第1、2章で示したように、糖から誘導したキラルなアルデヒドに対してピルビン酸オルトエステル **56** を求核剤とするアルドール反応によって5-ヒドロキシ型、5-アミノ型の両タイプのシアル酸の合成が可能となった。特に5-ヒドロキシ型のシアル酸に関しては、第1章第7節にて種々のアルデヒドを用いたアルドール反応の検討を行ったが、アルデヒドの原料となる様々なオキシ糖が天然に数多く存在しているため、多くの誘導体の合成が可能となる。

一方、先にも述べたがヒトを含む哺乳動物のシアロ糖鎖におけるシアル酸は5-アミノ型シアル酸であることから、これらの誘導体を合成することは極めて重要な課題となる(Figure II-3-1)。

著者の確立した方法論によって多様な構造をもつ5-アミノ型のシアル酸誘導体の合成を行うためには、アルドール反応の基質となる様々な $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノアルデヒドを調製する必要がある。しかしながらこれらの原料となる入手可能なアミノ糖はD-GlcNAc, D-ManNAcのみであり、必然的に合成可能な5-アミノ型シアル酸が限定される。

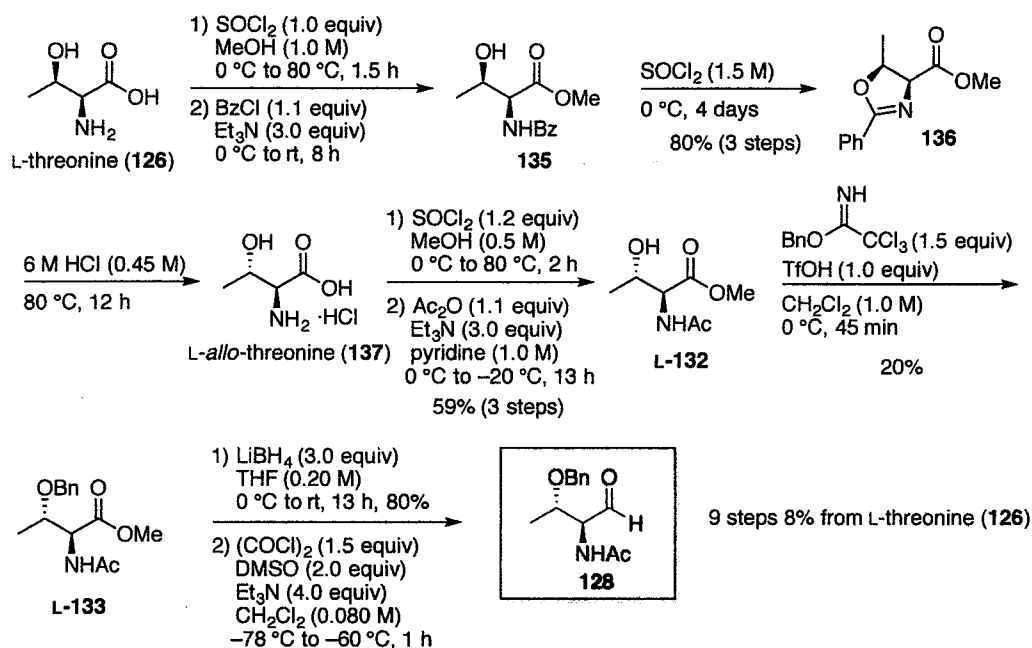


5-アミノ型シアル酸に関しては原料に用いるビルディングブロックが限られる。

Figure II-3-1 : 本方法論を用いた5-アミノ型シアル酸の合成法



第2章において、著者は4種類のアミノアルデヒドに対する立体選択的なアルドール反応及び、その構造に対応した5-アミノ型シアル酸の合成に成功した。しかしながらアミノ糖の他からキラルな $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノアルデヒドを合成することは容易ではない。例えばシアル酸誘導体 **122** の合成に用いたアルデヒド **128** を L-threonine (**126**) から合成するためには、立体反転<sup>43</sup> のための3工程を含む計9工程を要している(第2章第3節) (Scheme II-3-1)。



Scheme II-3-1 : アルデヒド**128**の合成経路

このように、ヒドロキシ基の立体反転による $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノアルデヒドの合成を行うには、得られる化合物の主骨格は出発原料と大差が無いのに対して大変な時間と労力を必要とする。アルデヒド **128** の合成においては L-threonine (**126**) の立体異性体である L-allo-threonine (**137**) の合成例が既知であることに加えて、あらかじめ2つの不斉中心をもつ L-threonine (**126**) を原料に用いることができたためにその合成が可能であった。しかしその他の多様な構造をもつ $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノアルデヒドの合成には、キラルな threonine を原料として用いた今回の方法論を適用することができない。

そこで著者が開発したアルドール反応を基軸とした5-アミノ型シアル酸の合成法の有用性をさらに拡張する目的で、原料となる $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノアルデヒドが有するビシナルアミノアルコール構造の立体選択的構築法の開発に取り組んだ。

## 第2節 既存のビスナルアミノアルコール構造の立体選択的構築法

第2節では、 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノアルデヒドがもつビスナルアミノアルコール構造の既存の立体選択的な合成法において解決しなくてはならない問題点について述べる。

ビスナルアミノアルコール構造は生物活性分子に広く見られる部分構造であり、ひとつの例としては $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸が挙げられる。 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸は複雑な天然物を構成する異常アミノ酸として存在しており、ポリオキシペプチン **147**<sup>46</sup> やパプアミド **148**<sup>47</sup> といった環状デプシペプチド類や、バンコマイシン系の抗生物質<sup>48</sup> にもその構成アミノ酸として含まれている (Figure II-3-2)。

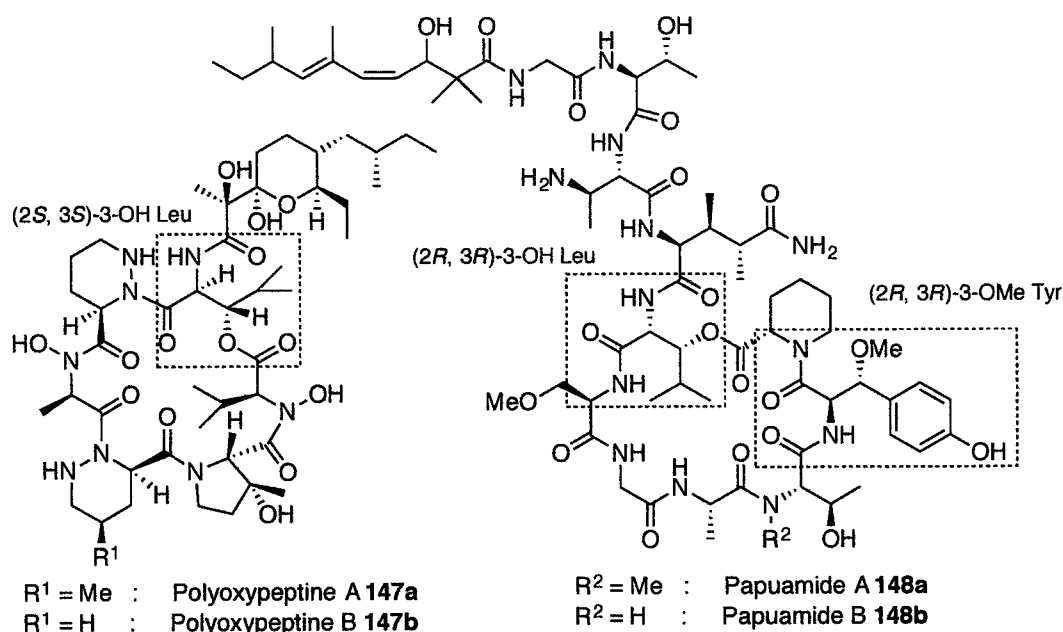


Figure II-3-2 : 天然物に含まれる $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸

このように $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸は生物活性天然物や医薬品の合成における中間体として用いられる有用な化合物群であることから、これまでに不斉アミノヒドロキシ化<sup>49, 50</sup>や動的速度論的分割を伴う不斉水素化<sup>51</sup>等を利用した方法論など、その他数多くの立体選択的な合成法が見いだされてきた<sup>52</sup>。そのうちのひとつの方法論として、キラルな有機分子や金属錯体による触媒的不斉アルドール反応を利用した合成法が挙げられる。この方法論は必要とされる炭素一

炭素結合形成反応とともに、アミノ基とヒドロキシ基の 2 つの立体化学を一挙に構築することが可能なことから、ビスナルアミノアルコール構造を立体選択的に構築する最も効率の良い合成法となりうる。加えて、著者は前述のようにピルビン酸等価体を用いたアルドール反応を鍵段階としたシアル酸の合成研究を行ってきた経緯からもアルドール反応による方法論に焦点を絞ることとした。以下に既存の触媒的不斉アルドール反応を用いたビスナルアミノアルコール構造の構築法について記載する。

不斉有機触媒の先駆的研究<sup>53</sup>を報告した Barbas らは、2004 年に L-proline (150)を用いた立体選択的アルドール反応によるビスナルアミノアルコール構造の構築を報告した<sup>54</sup> (Figure II-3-3)。

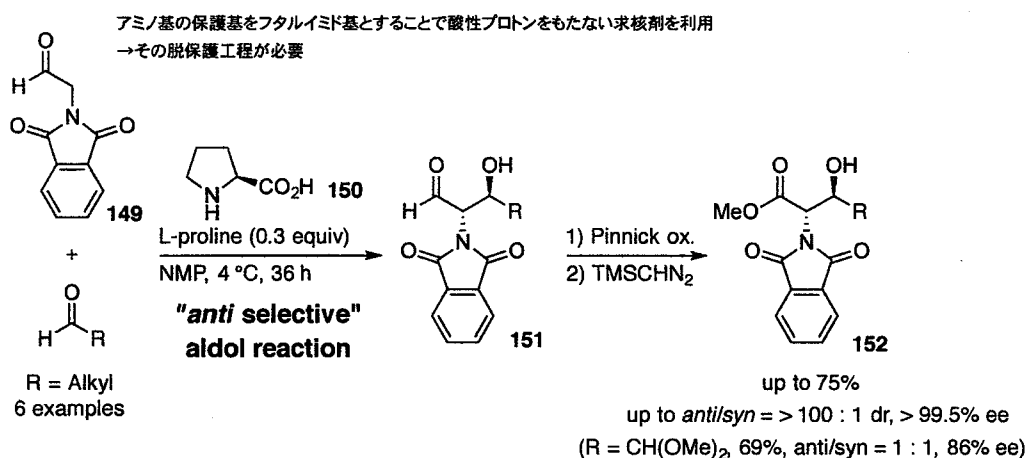


Figure II-3-3 : プロリンを有機触媒として用いた合成法

Barbas らはアミノ基をフタロイル基で保護したグリシンアルデヒド 149 と L-proline (150)を不斉有機触媒に用いた立体選択的アルドール反応により、*anti* 選択的に高い光学純度でβ-ヒドロキシ-α-アミノ酸アルデヒド 151 が得られることを報告した。良好な収率と立体選択性が得られているが、求電子剤となるアルデヒドのα位に水素をもつ基質を用いた場合には、副反応としてそのホモカップリング体が生成することが予想される。またアミノ基をフタロイル基で保護していることから、アルドール反応後の工程において過剰のヒドラジンによる脱保護が必要となる。ヒドラジンは塩基性をもつ求核剤であり、アルドール構造やケトエステルといった官能基をもつシアル酸合成には適用が困難であることが考えられる。

また同時期に、丸岡ら<sup>55</sup>もキラル第四級アンモニウム塩 153 を相関移動触媒として用いた方法論を報告している(Figure II-3-4)。この報告も *anti* 選択的にβ-

ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸エステルを高い光学純度で得るものであるが、塩基性条件下で高い立体選択性を誘起するために、グリシンのカルボン酸を *tert*-ブチルエステル、アミノ基をベンゾフェノンシッフ塩基として保護する必要がある。グリシン等価体 **154** は必要な炭素骨格をもつグリシンに比較して、分子量が極めて大きな保護基を有しており、アトムエコノミー（原子効率）の点から最適な方法論とはいえない。

アミノ基をシッフ塩基とすることで酸性プロトンをもたない求核剤を利用

→その脱保護工程が必要、ジフェニル構造をもつことからアトムエコノミーの点からも不適である。

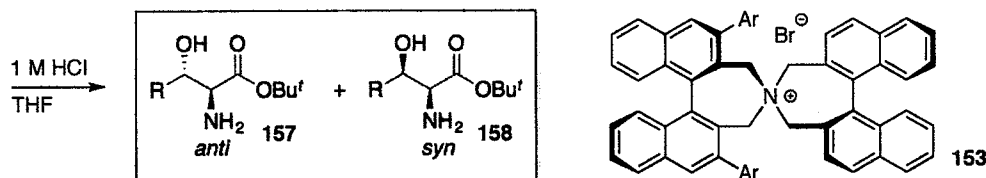
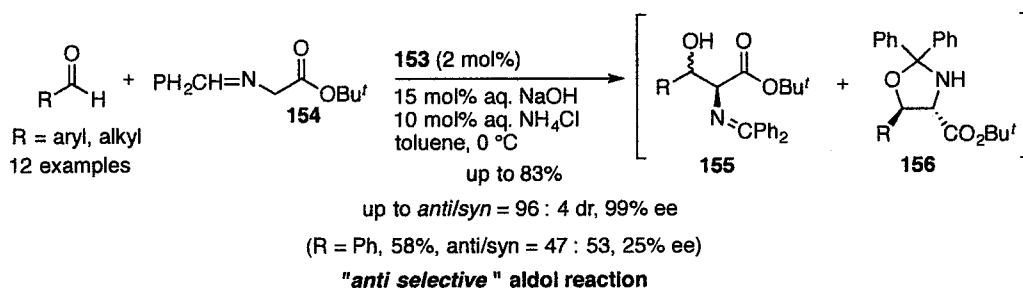


Figure II-3-4 : キラル第四級アミンを相関移動触媒として用いた合成法

また丸岡らと同様のグリシンベンゾフェノンシッフ塩基を求核剤として用いたアルドール反応の例は、2014 年に Trost ら<sup>56</sup> によっても報告されている。この方法では Zn-proPhenol 錯体 **159**<sup>57</sup> を用いた触媒的不斉アルドール反応により、*syn* 選択的に高い光学純度で  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノエステルを得ることができる (Figure II-3-5)。

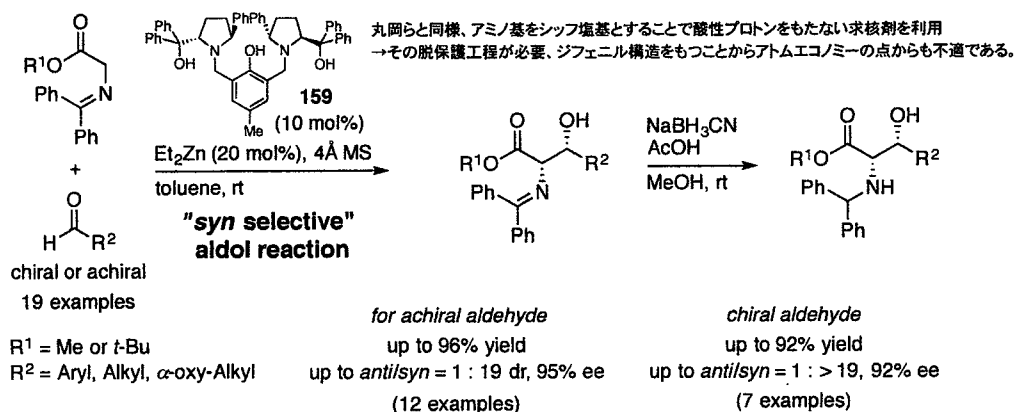


Figure II-3-5 : Zn-ProPhenol錯体159を用いた合成法

この報告ではキラルなアルデヒドに対しても反応を試みており、その場合においても良好な立体選択性で *syn* 選択的に付加体が得られている。しかしこの方法も丸岡らの報告と同様の理由でアトムエコノミー（原子効率）の点において問題がある。

2015 年に柴崎ら<sup>58</sup>は、求核剤として  $\alpha$ -アジド-7-アザインドリニルアミド **160** を用いた  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アジドアミドの合成を報告している。(Figure II-3-6)。

アミノ基のアジド基とすることで酸性プロトンをもたない求核剤を利用  
→そのアミド部分の変換が必要

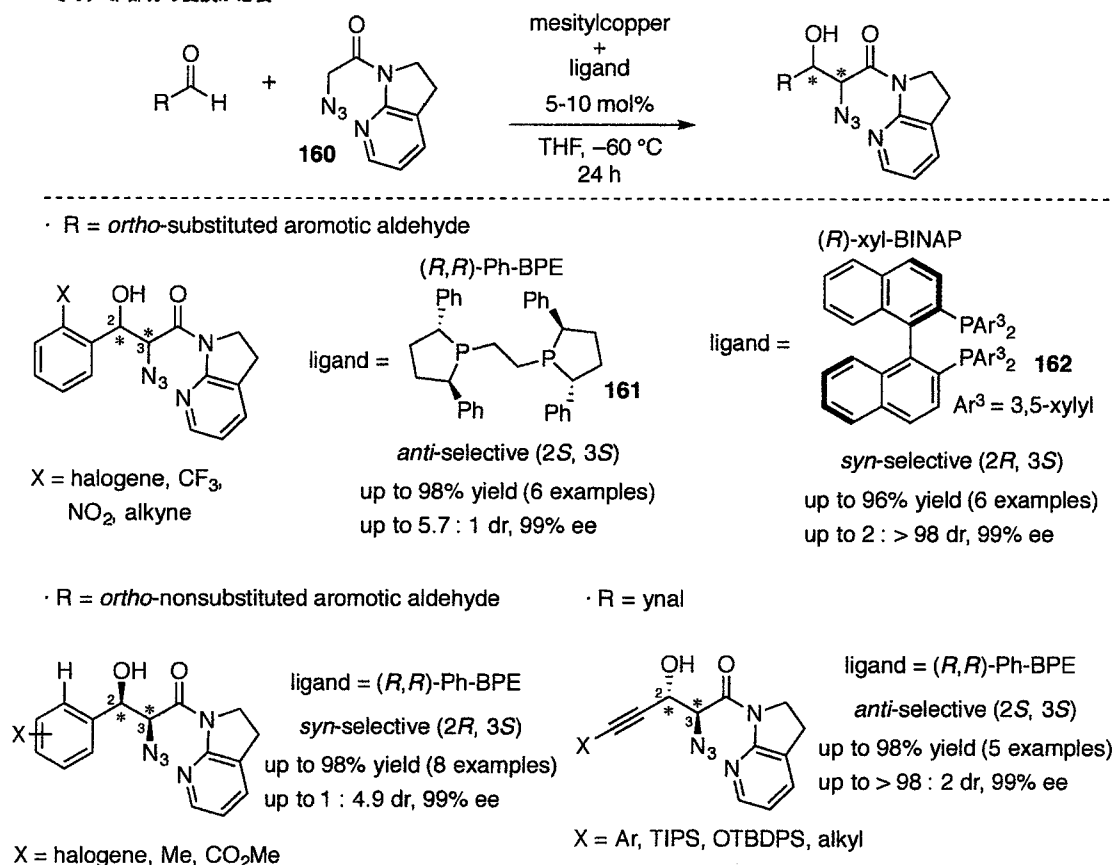


Figure II-3-6 : キラル有機銅錯体を用いた合成法

この報告の特徴はそれまでの方法とは異なり、アミノ基をその前駆体であるアジド基とした求核剤 **160** を用いている点である。この手法はアリールアルデヒドやアルキニルアルデヒドに対して、不斉リン配位子を用いた立体制御を行い  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アジドアミドを得るものである。特にオルト位に置換基をもつアリールアルデヒドを基質とした場合には不斉リン配位子 **161**、**162** を使い分けることで異なる異性体を得ることができる。なお 7-アザインドリニン構

造は炭素-炭素結合の形成において不可欠であり、エチルエステル等では反応が進行しないと述べられている。アジド基は穏和な反応条件にてアミノ基へと変換できるものの、アミド部位の加水分解に加熱条件下、6 M 塩酸を必要とすることから酸性に耐性のない化合物への適応は困難となる。

以上のように既存の触媒的不斉アルドール反応によるビシナルアミノアルコール構造の立体選択的な構築は、塩基性条件やルイス酸共存下に反応を行うために、アミノ基上の保護基として酸性プロトンをもたないフタロイルイミドやベンゾフェノンシッフ塩基を選択する例が多く、その後の脱保護条件や合成におけるアトムエコノミーの点において問題を残している。

このような背景のなかで丸岡ら<sup>59</sup>はアミノ基上に酸性プロトンをもつ求核剤、すなわちアミノ基の一般的な保護基である Boc 基や Cbz 基をもつ求核剤を用いて *syn* 選択的なビシナルアミノアルコール構造の構築に成功している (Figure II-3-7)。

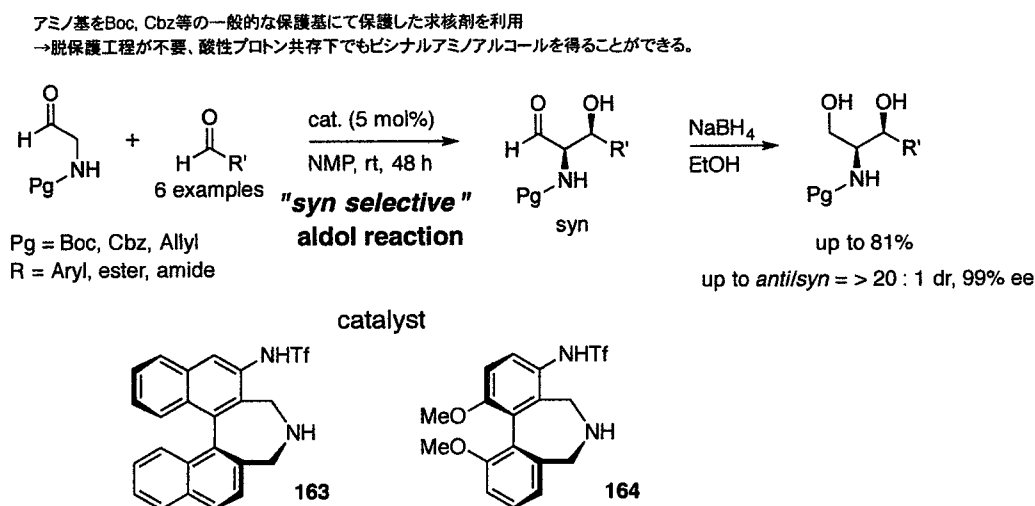


Figure II-3-7 : プロリンを模倣したキラル第二級アミンを有機触媒として用いた合成法

2014 年に報告されたこの合成法は、軸不斉をもつキラルな第二級アミン **163**, **164** を触媒とし、プロリン触媒の反応機構を模倣した系において炭素-炭素結合の形成とともに不斉中心を誘起している。この方法はアミノ基の保護基として Boc 基をはじめとした様々な保護基を用いることが可能であり、さらに生成物としてアルデヒドが直接得られることから、シアル酸合成への適用を念頭に入れたならばその後のオルトエステル **56** とのアルドール反応に直接利用できるという利点がある。しかしながら求電子剤となるアルデヒドが  $\alpha$ -水素をもつ場合

には、Barbas らの報告と同様に基質同士のホモカップリングの進行が懸念される。実際に論文で用いられている求電子剤として働く基質は $\alpha$ -水素をもたないアルデヒドに限られており、かつアルデヒドの $\alpha$ 位に電子求引性の置換基をもつ基質に限定されていることから反応性が低いことが考えられる。

## 第2節 Malonic Acid Half Oxyesters (MAHOs)を用いた触媒的脱炭酸型 不斉アルドール反応によるビシナルアミノアルコール構造の構築

丸岡らの手法のように、アミノ基上に酸性プロトンをもつ求核剤を用いた合成例としてはエナンチオ選択的な反応ではないものの、脱炭酸型アルドール反応による合成法が2013年に Baudoux, Rouden らにより1例のみ報告されている<sup>60</sup>(Figure II-3-8)。

アミノ基をBoc, Cbz等の一般的な保護基にて保護した求核剤を利用

→脱保護工程が不要、酸性プロトン共存下でもビシナルアミノアルコールを得ることができる。

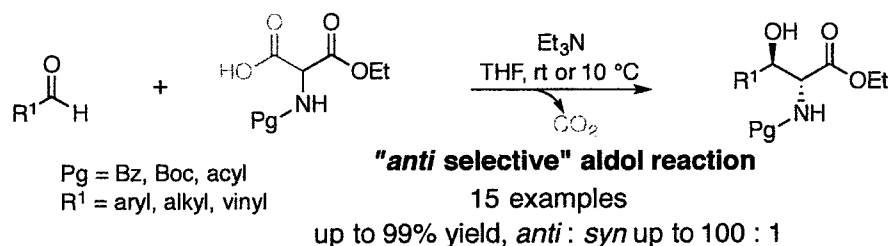


Figure II-3-8 :  $\alpha$ -Amino-MAHOsを用いた脱炭酸型アルドール反応による合成法

脱炭酸型アルドール反応は、1,3-ジカルボニル構造をもつマロン酸ハーフエステルを求核剤として用いることで2位水素の酸性度が上がり、強塩基を用いることなくエノラートの発生が可能となる。すなわち穏和な条件下にて炭素-炭素結合形成反応が行えることがその利点である。この報告はトリエチルアミンと $\alpha$ -アミノ-マロン酸ハーフオキシエステル ( $\alpha$ -Amino-MAHOs)を用いた穏和な条件下にてビシナルアミノアルコール構造の構築を行うものであり、生成物はラセミ体ではあるが *anti* 選択的に付加体を得られる。また得られる付加体は Boc 基や Cbz 基をアミノ基上の保護基にもつ $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノエステルであることから、他の方法論と比較してアミノ基上の保護基の変換を経ずに、オルトエステル **56** のカップリングパートナーへと導くことができる。この脱炭酸型アルドール反応における機構(reference 60 の Supporting information より引用)はハーフエステルエノラートのアルデヒドへの求核攻撃により形成される第四級炭素をもつ中間体を経由し、脱炭酸が進行した後に生じるエノレートが面選択的にプロトン化されることで立体選択性が誘起されるというものである(Figure II-3-9)。すなわちトリエチルアミンがカルボン酸及び **166** の活性メチン部位の脱プロトン化を行いハーフエステルエノレートが発生し、これらからなるアンモ



ニウム塩と求電子剤であるアルデヒドのカルボニル酸素との間で水素結合を形成しつつ炭素-炭素結合形成反応が進行する(TS<sub>6</sub>)。なお、この際ハーフエステルのアミノ基の保護基との立体障害を避けるように、アルデヒドの置換基がエクアトリアル側に配向するような面に対して優先的に付加反応が進む。次にカルボキシラートの脱炭酸の進行に伴い発生したエノラートが、新たに生じたヒドロキシ基と同一方向からのプロトン化を受けるために *anti* 体を選択的に与えることになる(TS<sub>7</sub>, TS<sub>8</sub>)。

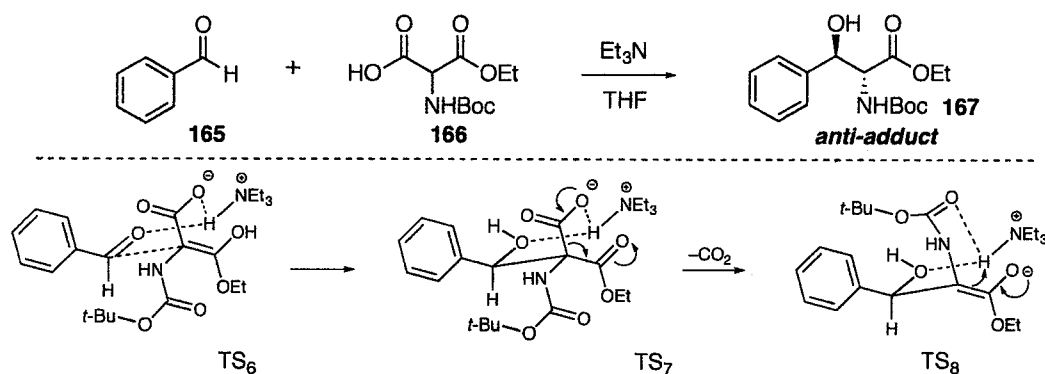


Figure II-3-9 : トリエチルアミンを触媒としたアンチ選択的脱炭酸型アルドール反応の反応機構

上記の Baudoux, Rouden らの反応は穏和な条件で進行すること、極めて高い *anti* 選択性で反応が進行すること、触媒量 (7 mol%) のトリエチルアミン存在下のもとでも反応が進行すること、アミノ基上の保護基として Boc 基や Cbz 基, アシル基が適用できるという優れた側面をもつ。

上述のように脱炭酸型アルドール反応がビシナルアミノアルコール構造の構築に応用された例、すなわち  $\alpha$ -アミノ-マロン酸ハーフオキシエステル ( $\alpha$ -Amino-MAHOs) を求核剤として用いる例は Baudoux, Rouden らのラセミ合成の報告のみである。一方でアミノ基をもたない単純なマロン酸ハーフエステルや  $\beta$ -ケト酸を求核剤として用いた触媒的な脱炭酸型不斉アルドール反応や付加反応については数多くの報告例がある<sup>61</sup>。これらの反応は有機分子触媒を用いたものと有機金属錯体を用いたものに大別される。前者に関してはキラルな第三級アミンを分子触媒とした方法が挙げられる<sup>62</sup>。

求電子剤としてアルデヒドを基質に用いた例としては、List, Song ら<sup>62e</sup>によりキニンスルホンアミド型触媒 168 とマロン酸ハーフチオエステル 169、もしくはメチルマロン酸ハーフチオエステル (MeMAHTs, 170) を用いた例が報告されている (Figure II-3-10)。この例では芳香族アルデヒドや脂肪族アルデヒドを基質

として用いており、**169** を求核剤とした場合には良好な収率及び立体選択性が得られている。しかしながら触媒を 30 mol% 必要とすることは改善が必要な点といえる。

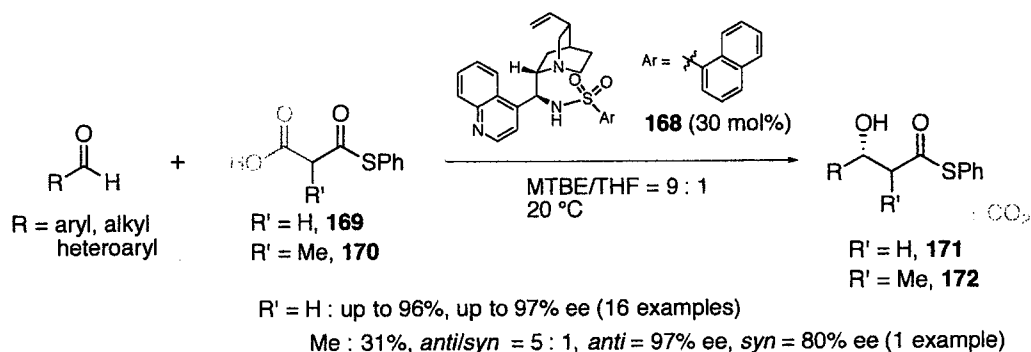


Figure II-3-10 : キニンスルホンアミド型触媒**168**を有機触媒として用いた脱炭酸型アルドール反応

一方で、キラル有機金属錯体を用いた脱炭酸型アルドール反応の一つとしてはメチルマロン酸ハーフチオエステル(MeMAHTs, **170**)を用いた Shair らの報告が挙げられる<sup>63</sup>(Figure II-3-11)。

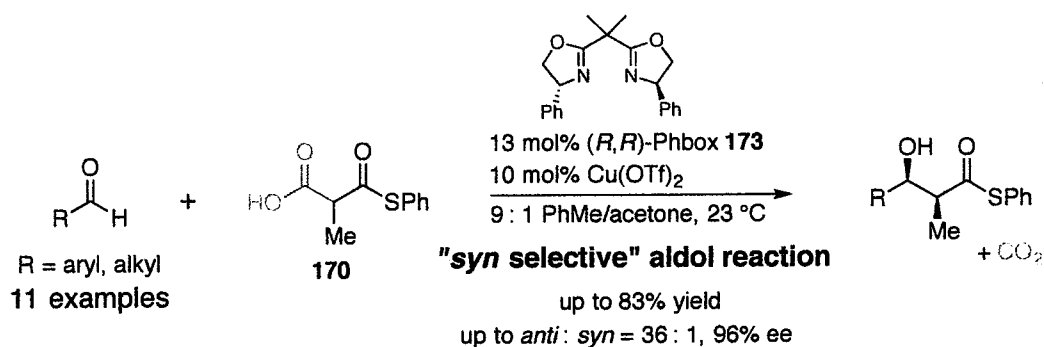


Figure II-3-11 : Cu-Phbox錯体とMeMAHTs**173**を用いたシン選択的脱炭酸型アルドール反応による合成法

Shair らは Cu-Phbox 錯体とマロン酸の活性メチレン部位にアミノ基ではなくメチル基が置換したハーフエステル **170** を用いて、*syn* 選択的に $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -メチルチオエステルの合成を行っている。

なおこのマロン酸ハーフチオエステルを用いる反応形式はマロニル CoA による脂肪酸及びポリケチド合成を担う反応を模倣したものであり、生体内においてマロニル CoA はマロニル ACP に変換され、アセチル ACP との脱炭酸型の縮合反応によって、アセトアセチル ACP を生成する。Shair らの Cu-Phbox 触媒による反応機構は第四級炭素をもつ中間体(TS<sub>II</sub>)を経由した後に、Baudoux、Roudenらの例とは異なり、生じたヒドロキシ基とは逆側からのプロトン化が進行する

ことで *syn* 選択的に反応が進行すると考えられている(Figure II-3-12)。すなわち Cu-Phbox-ハーフチオエステル錯体(TS<sub>9</sub>)が形成された後、Cu(OTf)<sub>2</sub> に対して 3 mol%過剰の配位子 **173** が塩基(B)として作用し、エノラートが発生する(TS<sub>10</sub>)。次にアルデヒドへの付加反応が進行し、第四級炭素をもつ中間体(TS<sub>11</sub>)が形成される。次に脱炭酸により生じたエノラートのプロトン化はアルデヒドの置換基の立体障害を避けるように逆側から進行することで *syn* 選択的に反応が進行する(TS<sub>13</sub>)というものである。

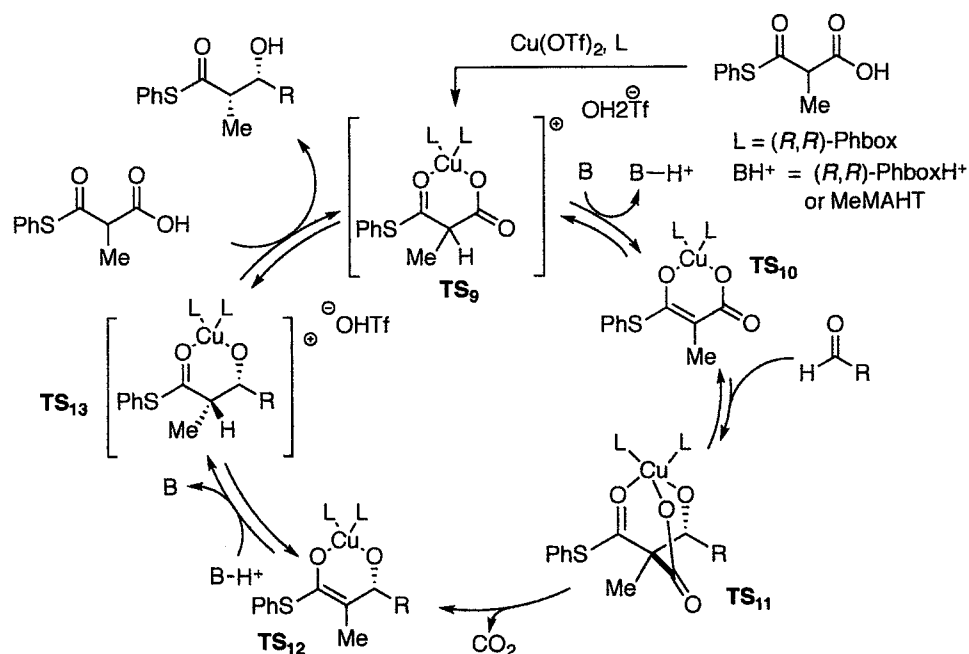


Figure II-3-12 : Cu-box錯体を触媒とした*syn*選択的脱炭酸型アルドール反応の反応機構

この反応では金属種として Cu(OTf)<sub>2</sub> を用いているが、反応の再現性を得るには厳密な脱水が必要と述べられているだけでなく、銅錯体は酸化されやすい性質をもつことから脱気等の操作を強いられるということは改善すべき点といえる。

また、Jiang ら<sup>64</sup>もマロン酸(**174**)を求核剤としたトリプタントリン誘導体のケトンに対するエナンチオ選択的な脱炭酸型アルドール反応を報告している(Figure II-3-13)。

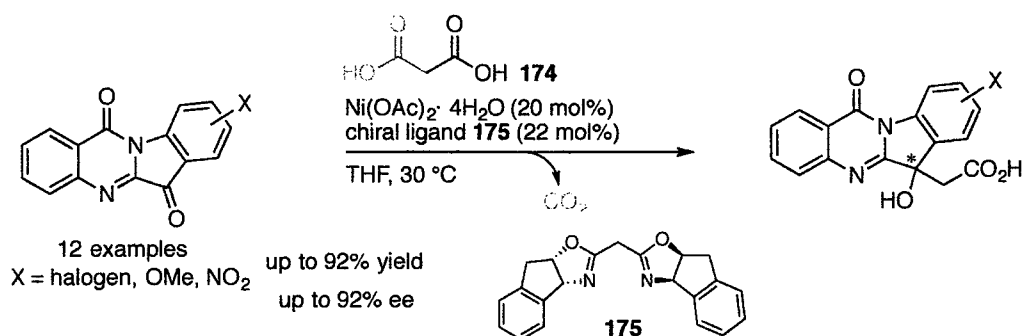


Figure II-3-13 : Ni-box錯体を触媒とした脱炭酸型アルドール反応

この報告では  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  にかわり  $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  と Box 型配位子 **175** からなる錯体を用いて同様の脱炭酸型のアルドール反応を行っている。なおこの系も Figure II-3-12 と同様の反応機構にて立体選択的な付加反応が進行するものと述べられている。

以上のように構造の単純なマロン酸ハーフエステルや $\beta$ -ケト酸を求核剤として用いる脱炭酸型のアルドール反応では、キラル第三級アミンやキラル有機金属錯体を用いた方法論が一般的であるが、 $\alpha$ -アミノ-マロン酸ハーフオキシエステルを用いた触媒的脱炭酸型不斉アルドール反応については過去に例がない。そこで著者が本反応の開発を着手するにあたり、多くの不斉配位子が市販されており、様々な金属との組合せにより多様な反応系を探索することができるという理由から、まずはキラル有機金属錯体を用いた検討を行うこととした (Figure II-3-14)。

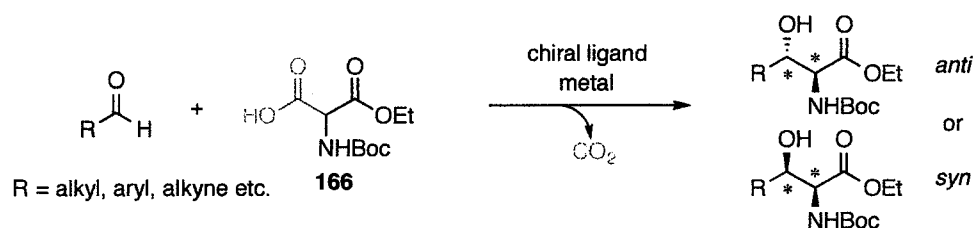


Figure II-3-14 : キラル有機金属錯体を用いた脱炭酸型アルドール反応によるビスナルアミノアルコール構造の構築

なおキラル有機金属錯体を用いる系において、 $\alpha$ -AminoMAHOs のアミノ基の置換基効果は不明であることから *syn* または *anti* のどちらが優先的に得られるかについての予測は困難であるが、配位子と金属との組合せを検討することで 4 種類の立体異性体を作り分けることのできる方法論の開発を目指すこととした。

このような方法論を実現することができれば、著者が確立したピルビン酸等価体とのジアステレオ選択的なアルドール反応と組合せることで、様々な構造をもつ 5-アミノ型シアル酸誘導体の効率的な合成に繋がるものと考えた(Figure II-3-15)。

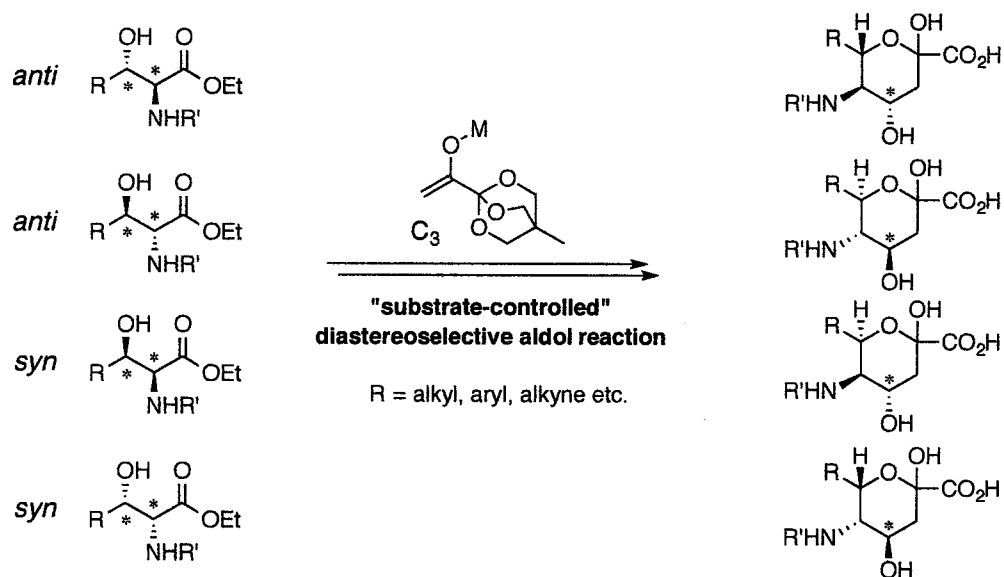
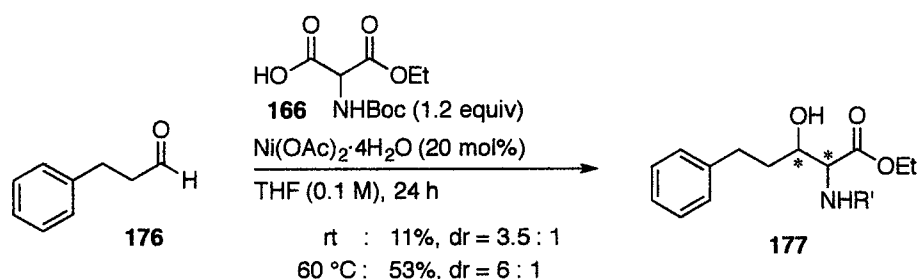


Figure II-3-15 : 本テーマの完遂により合成できるシアル酸誘導体

#### 第4節 $\alpha$ -Amino-MAHOs とキラル有機金属錯体を用いた触媒的脱炭酸型不斉アルドール反応の検討

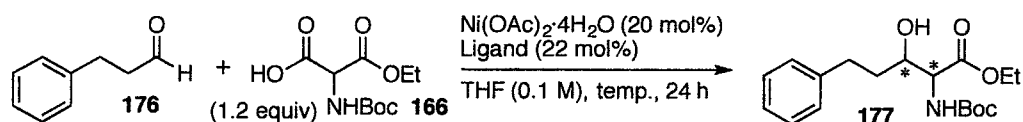
前述したように $\alpha$ -アミノマロン酸ハーフオキシエステル ( $\alpha$ -Amino-MAHOs) を求核剤に用いた系において、触媒的な脱炭酸型不斉アルドール反応に関する検討は著者による試みが初めてのものとなる。そこでまずは付加反応そのものが進行するか否かを確認すべく、不斉配位子を添加せずに金属種のみを添加して反応を行った(Scheme II-3-2)。



Scheme II-3-2 :  $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ を用いた脱炭酸型アルドール反応の検討

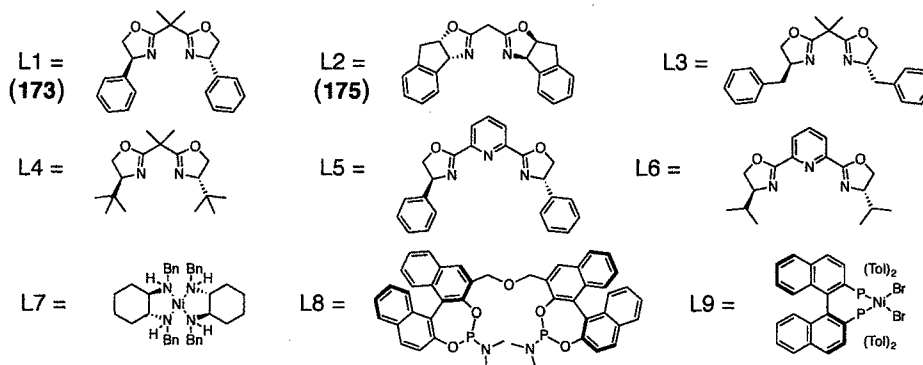
なお用いる金属種については、前述のように  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  を用いる場合には厳密な脱水や脱酸素条件が必要となることが Shair らの報告で述べられていることから、反応の再現性の面を考慮して Jiang ら<sup>64</sup>の例を参考に  $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  を用いることとした。THF 溶媒中、フェニルプロピオンアルデヒド **176** に対してアミノマロン酸ハーフオキシエステル **166**、 $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  を 20 mol%用いて、室温にて反応を行った。その結果、11%という低収率ではあるがジアステレオマー比 3.5 : 1 で付加体 **177** が得られることがわかった。次に  $60^\circ\text{C}$  に加熱して反応を行ったところ、収率及び立体選択性の向上が見られ、収率 53% ( $\text{dr} = 6 : 1$ )にて **177** を得ることができた。後者の条件において中程度の収率及びジアステレオ選択性が得られたことが確認できたので、不斉配位子を添加して反応を行うこととした(Table II-3-1)。

Table II-3-1 : 不斉配位子のスクリーニング



entry	chiral ligand	temp.	dr <sup>a)</sup>	ee (% , major / minor) <sup>a)</sup>	yield
	—	rt	—	—	11%
	—	60 °C	6 : 1	—	53%
1	L1	rt	6 : 1	22 / 12	11%
2	L1	60 °C	3.8 : 1	43 / 22	68%
3	L2	rt	3.0 : 1	28 / 18	13%
4	L2	60 °C	3.7 : 1	44 / 27	49%
5	L3	80 °C	2.8 : 1	6 / 6	43%
6	L4	60 °C	5.4 : 1	10 / 2	47%
7	L5	60 °C	4.4 : 1	2 / 12	60%
8	L6	60 °C	2.5 : 1	26 / 38	58%
9	L7	60 °C	4.1 : 1	4 / 2	38%
10	L8	60 °C	3.2 : 1	0 / 0	33%
11	L9	80 °C	3.4 : 1	0 / 0	30%

a) Selectivity was determined by chiral HPLC analysis.



まず Shair、Jiang らが用いたビスオキサゾリン型の配位子(L1, L2)を添加して反応を行った(Table II-3-1, entries 1-4)。L1、L2 を用いて室温または 60 °C で反応を行ったところ、収率においては不斉配位子を添加しない場合と同様に昇温によって収率が向上することがわかった。また立体選択性については、不斉配位子を添加しない場合と比較してジアステレオマー比の低下が見られたものの、中程度のエナンチオ選択性を得ることができた。なお一般的には昇温した場合には立体選択性の低下が見られるが、この系においては昇温することでエナンチオ選択性が向上することがわかった(entries 1, 3 vs entries 2, 4)。よって後の検討

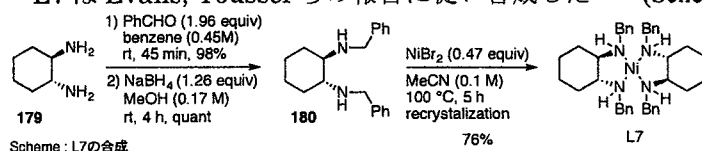
は 60 °C にて行うこととした。次に L1 のオキサゾリン環上の置換基としてフェニル基にかわり  $sp^3$  炭素を一つ挟んだベンジル基、また *t*-Bu 基をもつ L3、L4 を用いて反応を行った(entries 5, 6)。この場合には L1、L2 を用いた条件と比較してエナンチオ選択性が大きく下回る結果が得られた。ここまでの結果より、オキサゾリン環上に  $sp^3$  炭素を介して結合した置換基をもつ配位子は本系において不適であることが示唆された\*。次に三座配位子である Pybox 配位子 L5、L6 を添加して反応を行った。この場合には比較的良好な収率が得られたものの、エナンチオ選択性においては二座配位子である Box 型配位子に比べると低下する結果が得られた(entries 2, 4 vs entries 7, 8)。なお Pybox 型配位子に関しては、Box 型配位子とは逆にオキサゾリン環上の置換基に  $sp^3$  炭素を含む L6 を用いることで L5 と比較してエナンチオ選択性の向上が認められた(entries 7, 8)。次に Evans らがアキラルなニトロアルケンへのマロン酸ジエステルのエナンチオ選択的 1,4 付加<sup>65</sup>に用いた Ni 錯体 L7<sup>†</sup>を合成して反応に用いたが、エナンチオ選択性は獲得されなかった(entries 9)。さらにリン原子のもつ逆供与 (back-donation) に因む Ni 上のルイス酸性の向上を期待して、二座ホスホロアミダイト配位子 L8 や Tol-BINAP-Ni 錯体 L9<sup>‡</sup>を用いて反応を試みたがいずれも期待した結果を得ることができなかった(entries 10, 11)。

\* Shair らの報告においてもオキサゾリン部位に  $sp^3$  炭素が置換した配位子を用いた場合に立体選択性の低下が見られている(Table)。

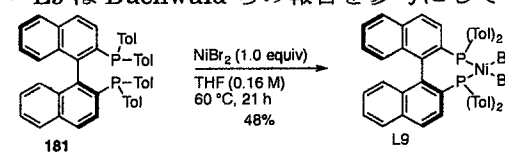
<chem>c1ccc(cc1)CC=O</chem> (176) + <chem>CC(=O)C(=O)SPh</chem> (166) $\xrightarrow[\text{9 : 1 toluene/acetone, 23 }^\circ\text{C, 24 h}]{\text{Cu(OTf)}_2 \text{ (10 mol\%)} \text{ chiral ligand (13 mol\%)}}$ <chem>c1ccc(cc1)CC(O)C(=O)SPh</chem> (178)				
entry	chiral ligand	dr	ee (% , major)	yield
1	L1	11 : 1	93 (R)	89%
2	L4			trace
3	L10	3.2 : 1	87 (S)	83%
4	L11			N. R

Table : Shair らの報告における配位子検討

† L7 は Evans, Youssef らの報告に従い合成した<sup>65 66</sup> (Scheme)。



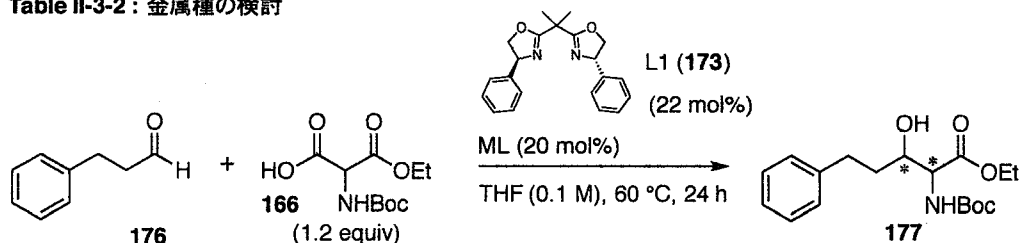
‡ L9 は Buchwald らの報告を参考にして合成した<sup>67</sup> (Scheme)。





以上の検討より、L1 を配位子として、60 °C にて反応を行う条件(entries 2)が最適であると考え、次に Ni(OAc)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O にかわる金属塩の探索を行うこととした(Table II-3-2)。

Table II-3-2 : 金属種の検討



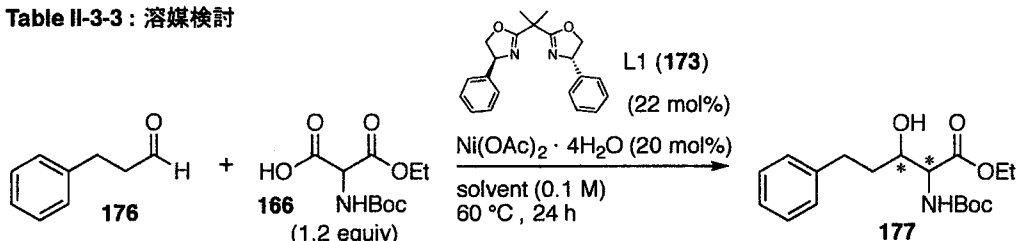
entry	ML	dr <sup>a)</sup>	ee (% , major / minor) <sup>a)</sup>	yield
	Ni(OAc) <sub>2</sub> · 4H <sub>2</sub> O	3.8 : 1	43 / 22	68%
1	Ni(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> · 6H <sub>2</sub> O	6.7 : 1	20 / 6	37%
2	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> · 6H <sub>2</sub> O	3.7 : 1	31 / 4	53%
3	Ni(acac) <sub>3</sub>	4.7 : 1	22 / 13	46%
4	Ni(OTf) <sub>2</sub>	5.4 : 1	20 / 0	38%
5	NiBr <sub>2</sub>	3.1 : 1	0 / 0	24%
6	NiCl <sub>2</sub>	6.7 : 1	0 / 4	23%
7	NiCl <sub>2</sub> · 6H <sub>2</sub> O	4.3 : 1	3 / 0	21%
8	Fe(OAc) <sub>2</sub>	1.9 : 1	5 / 7	28%
9	Fe(acac) <sub>3</sub>	1.9 : 1	6 / 12	trace
10	Co(OAc) <sub>2</sub> · 4H <sub>2</sub> O	4.7 : 1	12 / 18	49%
11	Co(acac) <sub>3</sub>	2.5 : 1	20 / 12	trace
12	Mn(OAc) <sub>2</sub> · 4H <sub>2</sub> O	12 : 1	2 / 4	17%
13	Pd(OAc) <sub>2</sub>	—	—	N. R.

a) Selectivity was determined by chiral HPLC analysis.

最初に付加体を得ることができたニッケルに金属を固定し、そのカウンターアニオンの違いによる影響を確認した(entries 1-7)。いずれの場合においても中程度のジアステレオ選択性が得られるものの、エナンチオ選択性及び収率は Ni(OAc)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O を上回る結果を与えることはなかった。次に金属を鉄、コバルトとしてそれぞれアセタート錯体、アセチルアセトナート (acac) 錯体を用いて反応を行ったが、いずれも立体選択性及び収率に低下が見られた(entries 8-11)。acac

錯体に関してはニッケルの場合では中適度の収率で付加体を得られている反面、鉄、コバルトでは痕跡量で付加体を得られるのみであった。このことからニッケルが本系に適していることが示唆された(entries 3 vs entries 9, 11)。さらに  $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  と  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  を用いて検討も行ったが望む結果を得ることはできなかった(entries 12, 13)。以上の結果より検討当初から用いている  $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  とキラル配位子 L1 との組合せが最適であると考え、次に溶媒効果による収率及び立体選択性の向上を試みることにした(Table II-3-3)。

Table II-3-3 : 溶媒検討

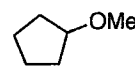


entry	solvent	dr <sup>a)</sup>	ee (% , major / minor) <sup>a)</sup>	yield
	THF	3.8 : 1	43 / 22	68%
1	2-MeTHF	4.0 : 1	34 / 32	38%
2	CPME	—	—	N. R.
3	dichloroethane	—	—	N. R.
4	toluene	—	—	N. R.

a) Selectivity was determined by chiral HPLC analysis.



2-MeTHF



CPME (cyclopentyl methyl ether)

まず THF で比較的良好な結果が得られていることから、同様のエーテル系溶媒を用いて検討を行った。THF と類似の構造をもつ 2-MeTHF を用いて反応を行ったところ、THF と同等のジアステレオ選択性が得られたものの、エナンチオ選択性と収率は低下する結果となった(entries 1)。次に工業的スケールで利用可能な安全性の高いエーテル系溶媒である CPME を用いて反応を行ったが、付加反応は進行しなかった。また非極性溶媒であるジクロロエタンやトルエンを用いた場合にも、付加体 177 を得ることはできなかった。このことから溶媒の金属錯体への配位形式あるいは配位能が本反応に大きな影響を与えているということがわかった。

以上をまとめると、THF 溶媒中において  $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、PhBox(L1)からなる錯体を用いることで、フェニルプロピオンアルデヒド(**176**)とアミノ基をもつ MAHOs **166** との脱炭酸を伴う触媒的不斉アルドール反応が収率 68%、ジアステレオ選択性 3.8 : 1、光学純度として主生成物 **177** が 43% ee で得られることを明らかにした。本研究によって、 $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、PhBox(L1)からなる錯体がアミノ基をもつ MAHOs **166** の脱炭酸を伴うアルドール反応を触媒すること、加えて不十分ではあるもののジアステレオ選択性ならびにエナンチオ選択性が観察されることを初めて見いだすことができた。

### III. 結語

著者は、アルドール反応を基軸としたシアル酸及びその誘導体の合成、そのビルディングブロックとなるビシナルアミノアルコール構造の立体選択的構築法について検討を行った。その結果を以下に総括する。

本研究の目的は興味深い生物活性を有するシアロ糖鎖の化学合成による量的供給、及びそのシアル酸部分に重点を置き構造活性相関を行うことである。今回著者は、その構造活性相関に用いる様々な構造改変型のシアル酸誘導体を合成すべく「非天然型を含むシアル酸類の包括的合成法の開発」を目指し、5-ヒドロキシ型、5-アミノ型の両タイプのシアル酸に対応した合成法の開発を行った。

その合成戦略は NeuAc (**1**) の生合成経路を模倣し、糖由来のアルデヒドに対して立体選択的にピルビン酸等価体を導入することをめざした。この方法論は既存の合成法の課題であった「I. C3-C4 位間の結合形成の際に生じる立体化学の制御」、また「II. 合成後期での酸化工程を排除する合成法」を念頭においたものである。そこで著者は上記の課題を解決するために、両ユニットの連結にはアルドール反応を選択し、この際の不斉誘起に関してはキラル触媒等の外部の不斉源を用いるのではなく糖が元来もつ立体化学を利用することとした。加えてアルドール反応に用いる求核剤としては、酸化度がピルビン酸と同等であるピルビン酸等価体を用いることで、従来問題となっていた合成後期での酸化工程を排除することを試みた (Figure III-1)。

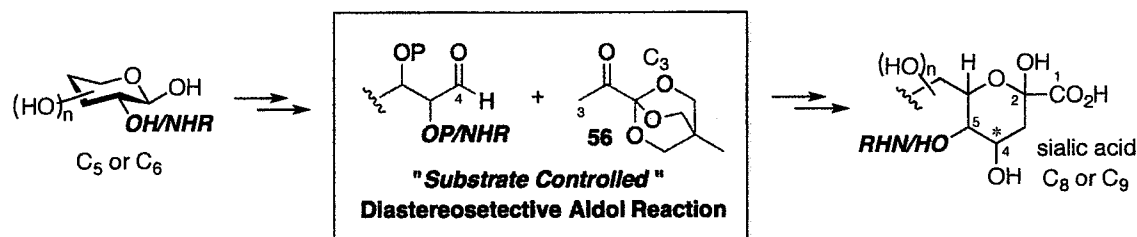


Figure III-1 : 合成戦略

そこで著者はまず本合成戦略を遂行する上で不可欠となる求核剤として利用可能なピルビン酸等価体の探索を行った。その結果、新規ピルビン酸オルトエステル **56** を用いることで望む付加反応が円滑に進行することを明らかとした。

次に **56** を求核剤としたアルドール反応の立体選択性の検討も含めて、5-ヒドロキシ型のシアル酸の合成を目指した。アルドール反応の検討においては、4 種

類の五炭糖より誘導した $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -ベンジルオキシアルデヒドを用いて系統的な検討を行ったことで、立体的に複雑な構造をもつアルデヒドにおいてもジアステレオ選択性の主たる支配的要因が $\alpha$ 位、 $\beta$ 位間の相対的な立体化学の関係であることを確認することができた(Figure III-2)。

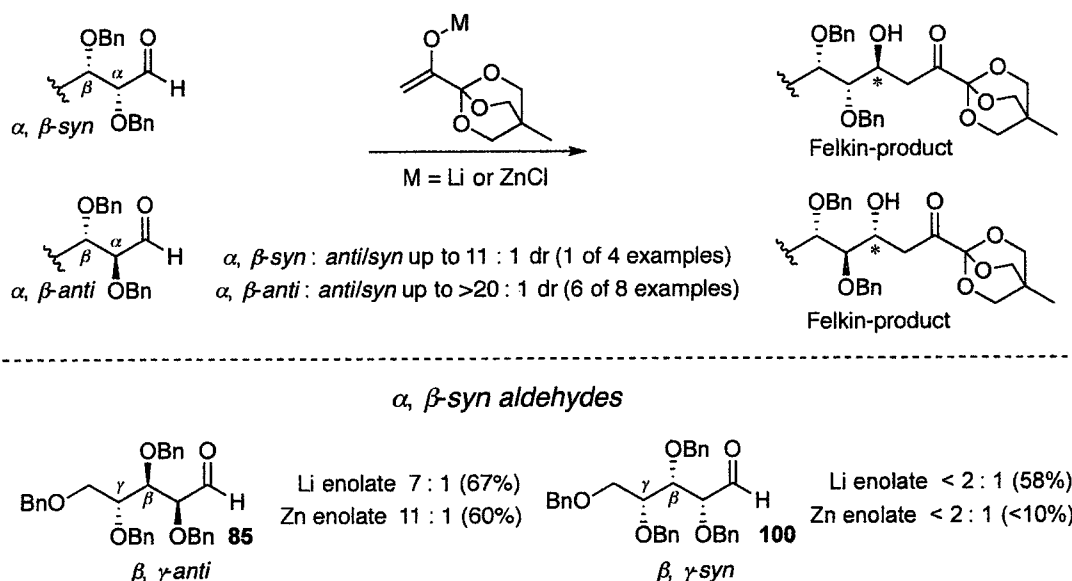
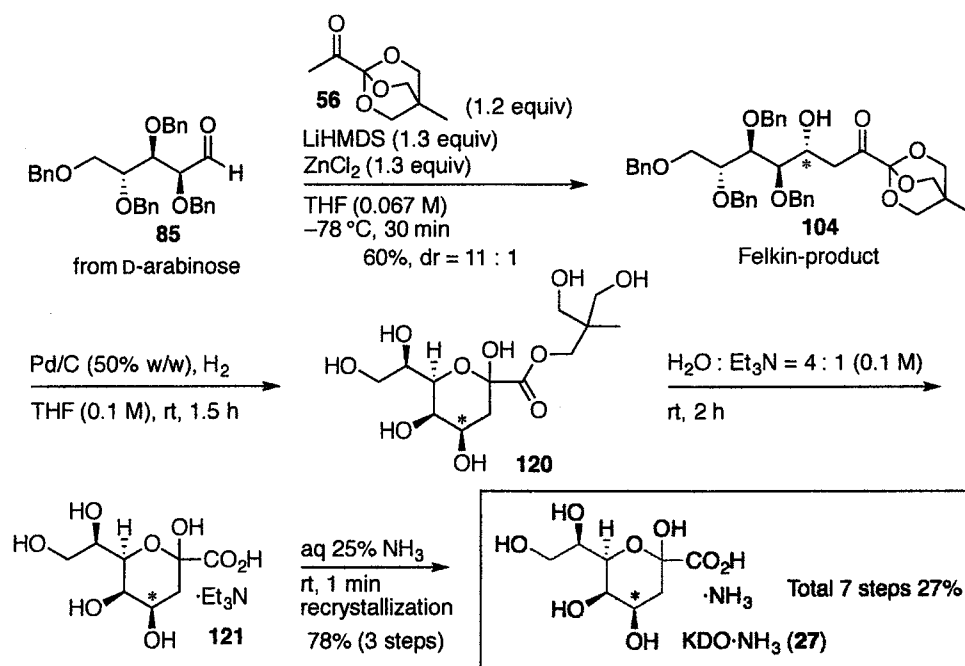


Figure III-2 :  $\alpha$ -ベンジルオキシアルデヒドとオルトエステルとの間の立体選択的アルドール反応の結果

すなわち $\alpha$ 位、 $\beta$ 位の立体化学の関係が *syn* 配置のアルデヒドと比較し、*anti* 配置のアルデヒドを用いた場合には高いジアステレオ選択性で Felkin 型の付加体を得られることがわかった。さらに $\alpha$ ,  $\beta$ -*syn* 配置をもつアルデヒドに関しては $\beta$ 位、 $\gamma$ 位の関係も立体選択性の制御における二次的な支配要因となることを併せて見いだすことができた。

得られたアルドール付加体のうち、D-arabinose (21)より誘導した 104 に対して Pd/C を用いた水素添加反応によるベンジル基の脱保護及び環化反応を一挙に進行させた後、加水分解と続くアンモニア水処理を行うことで KDO·NH<sub>3</sub> (27)の合成を達成した(Scheme III-1)。



Scheme III-1 : アルドール付加体104からKDO·NH<sub>3</sub> (27)への合成経路

また、研究当初の検討によってアルドール付加体の酸性条件下でのシアル酸への誘導は不適切であることを明らかにし、アルドール反応に用いるアルデヒドのヒドロキシ基の保護基は、中性条件下において脱保護とヘミケタール環化形成反応が可能となるベンジル基を選択することがシアル酸合成において有効であることを示すことができた。

既存の合成法の多くはシアル酸合成の最終段階でアルケン等の酸化工程を必要としたが、本方法論ではピルビン酸ユニットとして酸化度がピルビン酸と同等のピルビン酸オルトエステル **56** を用いるために、アルドール反応後の酸化工程を必要とせずにシアル酸へと導くことを可能とした。なおこの際、パラジウムカーボンを用いた条件下におけるオルトエステルの新しいエステルへの変換方法を見いだすことができた。

次に本方法論を 5-アミノ型のシアル酸の合成に適用するとともに、 $\alpha$ -アミノアルデヒドがもつ複数の不斉中心とアルドール反応の立体選択性の発現についての検討も行った(Figure III-3)。その結果、前述の $\alpha$ -ベンジルオキシアルデヒドとは逆の *anti*-Felkin 型の付加体を優先的に得ることができた。加えて、この場合も同様に $\alpha$ ,  $\beta$ -*anti* 構造をもつアルデヒドを用いた際に高い立体選択性が得られるという新たな知見を見いだすことができた。

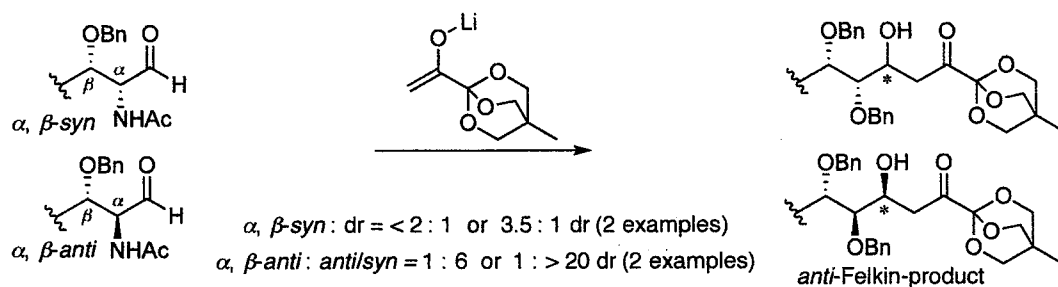
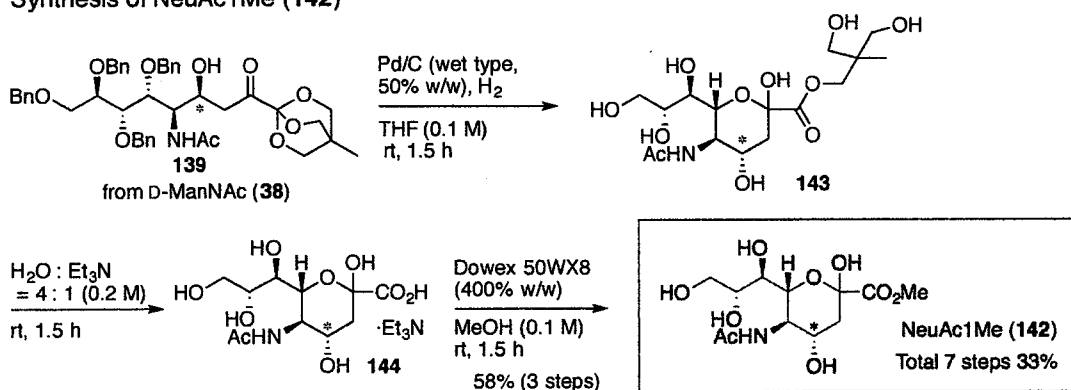


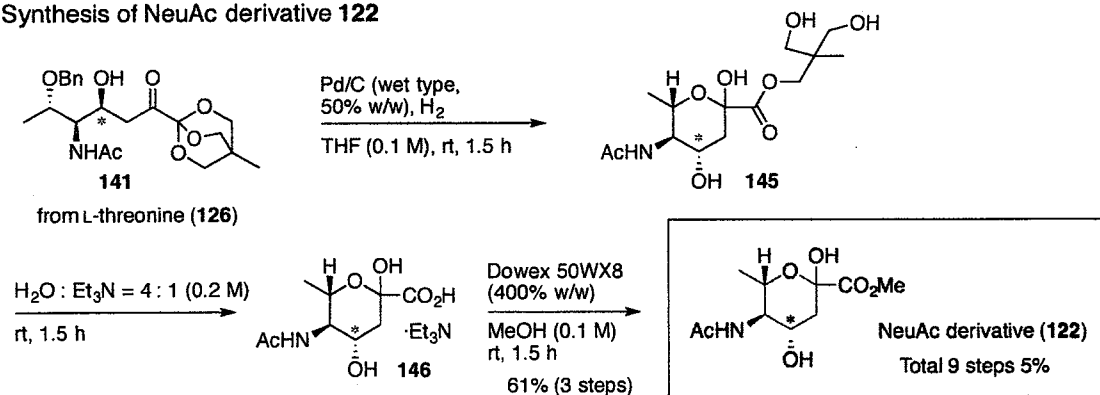
Figure III-3  $\alpha$ -アミノアルデヒドとオルトエステルとの間での立体選択的アルドール反応の結果

得られた付加体 **139**, **141** を用いてそれぞれのシアル酸 **142**, **122** へと誘導を行った(Scheme III-2)。先と同様に付加体に対して中性条件下、ベンジル基の脱保護及び環化反応を行った後にトリエチルアミン塩 **144**, **146** へと誘導した。最後にそれぞれのメチルエステル化を行うことでシアル酸誘導体 **142**, **122** の合成を達成することができた。以上から本方法論が 5-ヒドロキシ型だけでなく 5-アミノ型のシアル酸の合成にも適用可能であることを示すことができた。なおこれはアルドール反応による合成戦略により 5-アミノ型のシアル酸を化学合成した初めての例となる。

#### Synthesis of NeuAc1Me (**142**)



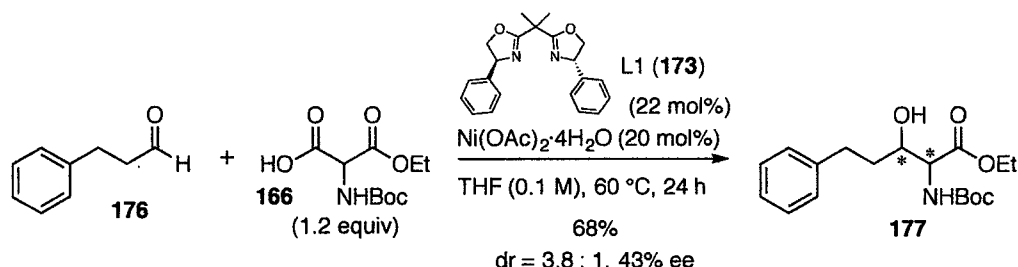
#### Synthesis of NeuAc derivative **122**



Scheme III-2: NeuAc1Me (**142**) 及びその誘導体**122**の合成

次に 5-アミノ型シアル酸の多様な誘導体の合成を意図し、アルドール反応のカップリングパートナーとなる $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノアルデヒドがもつビシナルアミノアルコール構造の立体選択的な構築法の開発に着手した。その合成戦略としては、アミノ基を有する MAHOs を求核剤とした触媒的脱炭酸型不斉アルドール反応によってビシナルアミノアルコール構造の構築を目指した。

フェニルプロピオンアルデヒド **176** をモデル基質として、溶媒、金属種、不斉配位子等の検討を行った結果、THF 溶媒中、 $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、PhBox(L1)からなる錯体を用いることで、収率 68% (dr = 3.8 : 1, 43 % ee)と中程度の立体選択性ではあるものの付加体 **177** を得ることに成功した(Figure III-3)。このように、アミノ基をもつ MAHOs と不斉触媒を用いた立体制御に基づくエナンチオ選択的なビシナルアミノアルコール構造の構築法に関する検討はこれが初めての例となるが、現状では収率や立体選択性に課題を残しており、今後のさらなる検討の必要性がある。



**Scheme III-3 :** Ni-box錯体とMAHOsを用いた触媒的脱炭酸型不斉アルドール反応の結果



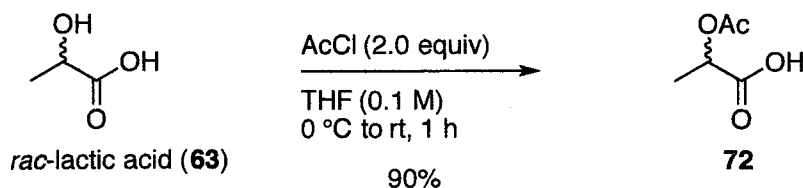
#### IV. 実験項

##### **General information**

IR spectra were obtained using a JASCO FT/IR 460-plus spectrophotometer.  $^1\text{H}$ - and  $^{13}\text{C}$ -NMR spectra were obtained on Agilent Technologies 400-MR DD2, 400-MR spectrometers. The chemical shifts are expressed in ppm downfield from internal solvent peaks  $\text{CDCl}_3$  (7.26 ppm,  $^1\text{H}$  NMR),  $\text{CDCl}_3$  (77.0 ppm,  $^{13}\text{C}$ -NMR),  $\text{CD}_3\text{OD}$  (3.31 ppm,  $^1\text{H}$  NMR),  $\text{CD}_3\text{OD}$  (49.0,  $^{13}\text{C}$ -NMR),  $\text{D}_2\text{O}$  (4.76 ppm,  $^1\text{H}$  NMR) and coupling constants ( $J$  values) are given in Hertz. The coupling patterns are expressed by s (singlet), d (doublet), dd (doublet of doublet), ddd (doublet of doublet of doublet), dt (doublet of triplet), qd (quartet of doublet), quin (quintet), m (multiplet) and br (broad signal). MS spectra were measured with JEOL JMS-AX505HA, JMS-700V MStation, or JEOL JMS-T100LP instrument by applying an electrospray ionization (ESI) method and fast atom bombardment (FAB) method. Melting points were measured on a Yanaco Micro Melting System MP-500P. Commercial reagents and solvents were used without further purification unless otherwise indicated. Flash column chromatography was carried out with Kanto Chemical silica gel (Kanto Chemical Co., Inc., silica gel 60N, spherical neutral, particle size 63—210  $\mu\text{m}$ ). TLC was performed on 0.25 mm E Merck silica gel 60 F254 plates. HPLC analyses were performed on a JASCO PU-2089 plus and JASCO UV-2075 plus using 0.46 x 25 cm CHIRALPAK IA.

**Preparation of pyruvic acid oxabicyclo[2.2.2]octyl orthoester 56**

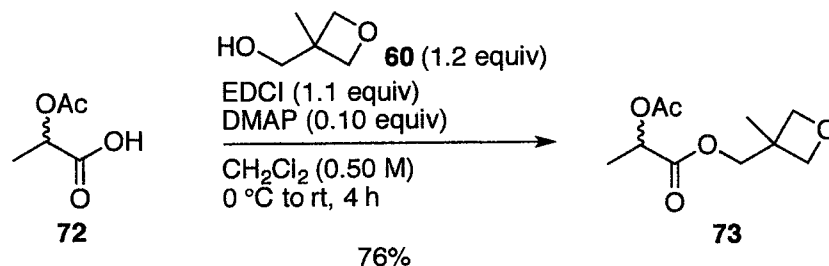
**2-acetoxypropanoic acid 72<sup>30</sup>**



2-Acetoxypropanoic acid **72** was prepared by the known procedure.<sup>30</sup>

To a stirred solution of *rac*-lactic acid (**63**) (5.00 g, 55.5 mmol, 1.0 equiv) in THF (555 mL, 0.10 M) at 0 °C was added dropwise acetyl chloride (7.89 mL, 111 mmol) under a N<sub>2</sub> atmosphere. After stirred for 1 h at room temperature, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 50 : 1) to give **72** (6.61 g, 50.0 mmol, 90% yield) as colorless oil.

**(3-Methyloxetan-3-yl)methyl 2-acetoxypropanoate 73**



To a stirred solution of (3-methyloxetan-3-yl)methanol (**60**) (5.86 g, 57.4 mmol, 1.2 equiv), EDCI (10.1 g, 52.6 mmol, 1.1 equiv) and DMAP (584 mg, 4.78 mmol, 0.10 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (96 mL, 0.50 M) at 0 °C was added dropwise a solution of *rac*-2-acetoxypropanoic acid **72**<sup>27</sup> (6.31 g, 47.8 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL, 1.6 M) under a N<sub>2</sub> atmosphere. After the mixture was stirred for 4 h at room temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (100 mL). The resulting mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub> (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 x 100 mL) and brine (2 x 100 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane : AcOEt = 4 : 1) to give **73** (7.85 g, 36.3 mmol, 76% yield) as colorless oil.

Colorless oil; R<sub>f</sub> value on TLC 0.62 (hexane : AcOEt = 1 : 1).

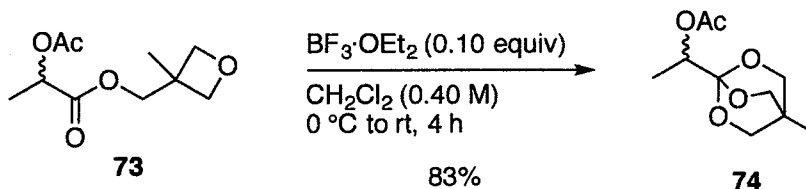
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.10 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.25 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.9, 170.4, 79.34, 79.30, 69.1, 68.6, 39.1, 21.0, 20.6, 16.9.

IR (neat) 2965, 2944, 2874, 1744, 1451, 1382, 1374, 1238, 1202, 1132, 1100, 1052, 984 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 239.0895, found 239.0886.

**1-(4-Methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan-1-yl)ethyl acetate 74**



To a stirred solution of **73** (7.83 g, 36.2 mmol, 1.0 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (91 mL, 0.40 M) at 0 °C under a  $\text{N}_2$  atmosphere was added dropwise  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.447 mL, 3.62 mmol, 0.10 equiv). After 4 h at room temperature, the reaction was quenched with  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.756 mL, 5.43 mmol, 0.15 equiv) at 0 °C and the mixture was stirred for 15 min. The resulting mixture was diluted with  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) and extracted with  $\text{CHCl}_3$  (3 x 200 mL). The combined organic layers were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 100 mL) and brine (2 x 100 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane :  $\text{AcOEt}$  = 6 : 1) to give **74** (6.49 g, 30.0 mmol, 83% yield) as white solid.

White solid; Mp 79–81 °C; Rf value on TLC 0.61 (hexane :  $\text{AcOEt}$  = 1 : 1).

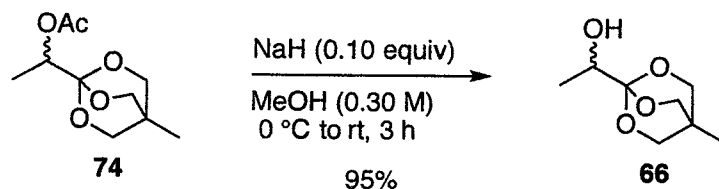
$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.99 (q,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 1.24 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H), 0.81 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.1, 107.6, 72.7, 69.9, 30.6, 21.3, 14.5, 14.3.

IR (KBr) 2993, 2970, 2946, 2883, 1729, 1478, 1457, 1432, 1402, 1383, 1373, 1357, 1259, 1214, 1194, 1105, 1081, 1051, 1027, 1007, 982  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NaO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  239.0895, found 239.0888.

**1-(4-Methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan-1-yl)ethan-1-ol 66**



To a stirred solution of **74** (6.47 g, 29.9 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (100 mL, 0.30 M) at 0 °C was added portionwise NaH (55% dispersion in oil, 131 mg, 2.99 mmol, 0.10 equiv), and the mixture was stirred for 3 h at room temperature. After the solvent was removed under reduced pressure, the obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane : AcOEt = 4 : 1 contained 1% Et<sub>3</sub>N) to give **66** (4.95 g, 28.4 mmol, 95%) as white solid.

White solid; Mp 63–66 °C; R<sub>f</sub> value on TLC 0.28 (hexane : AcOEt = 1 : 1).

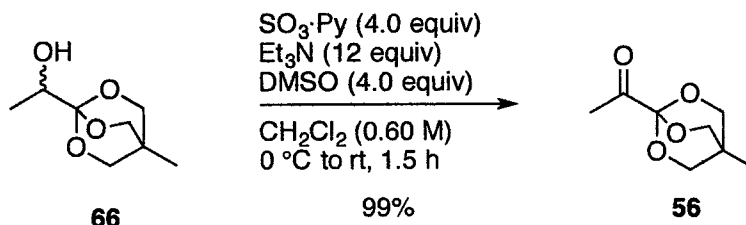
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.93 (s, 6H), 3.73 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.13 (br s, 1H, -OH), 1.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.81 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 108.3, 72.7, 69.4, 30.6, 16.2, 14.3.

IR (KBr) 3529, 2992, 2969, 2943, 2884, 1475, 1458, 1399, 1363, 1281, 1195, 1132, 1077, 1048, 1023, 958 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 197.0790, found 197.0790.

**1-(4-Methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan-1-yl)ethan-1-one **56****



To a stirred solution of **66** (4.95 g, 28.4 mmol, 1.0 equiv), DMSO (8.10 mL, 114 mmol, 4.0 equiv) and Et<sub>3</sub>N (47.5 mL, 341 mmol, 12 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (47 mL, 0.60 M) at 0 °C was added portionwise SO<sub>3</sub>·Py (18.1 g, 114 mmol, 4.0 equiv). After the mixture was stirred at room temperature for 1.5 h under a N<sub>2</sub> atmosphere, the reaction was quenched with H<sub>2</sub>O (100 mL). The resulting mixture was extracted with AcOEt (3 x 200 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 x 200 mL) and brine (2 x 200 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane : AcOEt = 5 : 1) to give **56** (4.84 g, 28.1 mmol, 99% yield) as white solid.

White solid; Mp 105–114 °C; R<sub>f</sub> value on TLC 0.54 (hexane : AcOEt = 1 : 1).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.97 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 0.83 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 196.5, 103.2, 73.0, 30.8, 24.4, 14.1.

IR (KBr) 2975, 2960, 2941, 2920, 2892, 1737, 1480, 1459, 1424, 1369, 1351, 1329, 1301, 1190, 1135, 1061, 1024, 982 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI) m/z calcd for C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>NaO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 195.0633, found 195.0639.

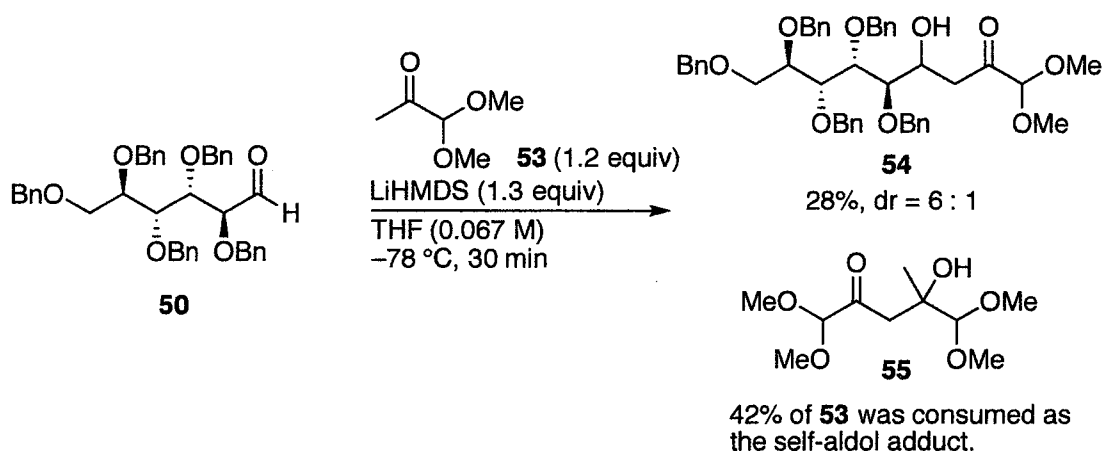
Orthoester **56** is non-hygroscopic solid and can be stored in the refrigerator over 6 months.



## Aldol reaction of aldehyde **50** and pyruvaldehyde dimethyl acetal **53**

**(5*R*,6*R*,7*R*,8*R*)-5,6,7,8,9-Pentakis(benzyloxy)-4-hydroxy-1,1-dimethoxynonan-2-one **54****

**4-Hydroxy-1,1,5,5-tetramethoxy-4-methylpentan-2-one **55****



To a stirred solution of LiHMDS (1.0 M in THF solution, 0.207 mL, 0.207 mmol, 1.3 equiv) in THF (1.59 mL, 0.10 M) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  was added dropwise a solution of pyruvic aldehyde dimethyl acetal **53** (22.6 mg, 0.191 mmol, 1.2 equiv) in THF (0.40 mL, 0.40 M) under a  $\text{N}_2$  atmosphere. After 30 min at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a solution of aldehyde **50** (100 mg, 0.159 mmol, 1.0 equiv) in THF (0.40 mL, 0.40 M) was added, and the resulting mixture was furthermore stirred for 30 min at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The reaction was quenched with phosphate buffer (pH 6.86, 2.0 mL), and the mixture was allowed to gently warm up to room temperature. The resulting mixture was extracted with AcOEt (3 x 20 mL), washed with  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 50 mL) and brine (2 x 50 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane : AcOEt = 2 : 1) to give the aldol adduct **54** (33.6 mg, 0.0449 mmol, 28% yield, dr = 6 : 1) as colorless oil and the self-aldol adduct **55** (7.89 mg, 0.0334 mmol, 42% of pyruvic aldehyde dimethyl acetal **53** was consumed as the self-aldol adduct) as colorless oil.

The following physical data of **54** were measured as a 6 : 1 mixture of diastereomers. Colorless oil; Rf value on TLC 0.54 (hexane : AcOEt = 2 : 1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +18.7$  ( $c$  1.5,

CHCl<sub>3</sub>).

For the major isomer : <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34–7.22 (m, 25H), 4.73–4.63 (m, 5H), 4.55–4.48 (m, 5H), 4.45–4.41 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.06–4.01 (m, 2H), 3.89–3.86 (m, 2H), 3.76–3.70 (m, 1H), 3.67 (dd, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.96 (dd, *J* = 17.6, 3.2 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 17.6, 9.2 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 206.0, 138.7, 138.6, 138.4, 138.3, 138.1, 128.33, 128.28, 128.24, 128.20, 128.16, 127.88, 127.86, 127.8, 127.74, 127.70, 127.64, 127.60, 127.5, 127.40, 127.36, 103.6, 82.4, 79.7, 79.6, 78.9, 74.4, 73.4, 72.8, 71.8, 69.4, 67.7, 54.4, 41.5.

IR (neat) 3491, 3087, 3062, 3030, 3004, 2929, 2910, 2867, 1728, 1605, 1586, 1496, 1454, 1392, 1364, 1208, 1093, 1071, 1027 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI) calcd for C<sub>46</sub>H<sub>52</sub>NaO<sub>9</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 771.3509, found 771.3510.

Self-aldol adduct **55**: Colorless oil; R<sub>f</sub> value on TLC 0.16 (hexane : AcOEt = 2 : 1).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.55 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.96 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.57 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 206.1, 110.1, 103.7, 75.0, 58.0, 57.9, 54.6, 54.4, 42.6, 23.1.

IR (neat) 3480, 2932, 2835, 1727, 1454, 1375, 1190, 1104, 1076, 993 cm<sup>-1</sup>.

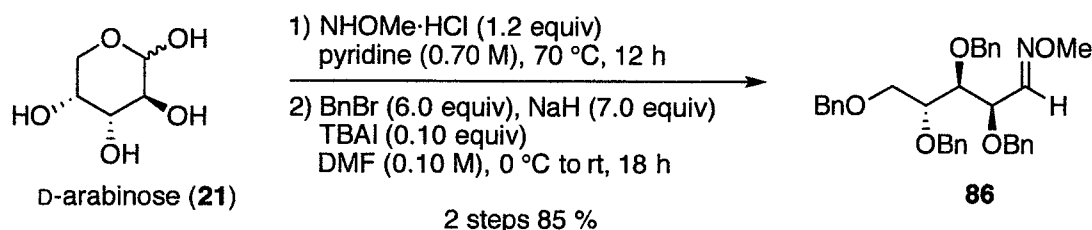
HRMS (ESI) calcd for C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>6</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 259.1158, found 259.114.



## Preparation of the O-benzyl-protected aldehydes<sup>29</sup>

### D-Arabinose series

#### (2*R*,3*S*,4*R*,*Z*)-2,3,4,5-tetrakis(benzyloxy)pentanal *O*-methyl oxime **86**



A solution of D-arabinose (**21**) (1.00 g, 6.66 mmol, 1.0 equiv) and *O*-methylhydroxylamine hydrochloride (667 mg, 7.99 mmol, 1.2 equiv) in pyridine (9.5 mL, 0.70 M) was stirred for 12 h at 70 °C under a N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give colorless oil.

To a stirred solution of the above crude product in DMF (67 mL, 0.10 M) at 0 °C was added portionwise NaH (55% dispersion in oil, 2.04 g, 46.6 mmol, 7.0 equiv) and the mixture was stirred for 1 h under a N<sub>2</sub> atmosphere. After the resulting mixture was cooled to 0 °C, BnBr (4.75 mL, 40.0 mmol, 6.0 equiv) and Bu<sub>4</sub>NI (246 mg, 0.666 mmol, 0.10 equiv) was added. After stirred for 18 h at room temperature, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was dissolved with AcOEt (100 mL), and the mixture was washed with H<sub>2</sub>O (2 x 100 mL) and brine (2 x 100 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane : AcOEt = 15 : 1) to give **86** (3.04 g, 5.63 mmol, 85% yield in 2 steps) as pale yellow oil.

Pale yellow oil; R<sub>f</sub> value on TLC 0.60 (hexane : AcOEt = 4 : 1); [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> -17.5 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34–7.23 (m, 20H), 4.65 (s, 2H), 4.62 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.29–

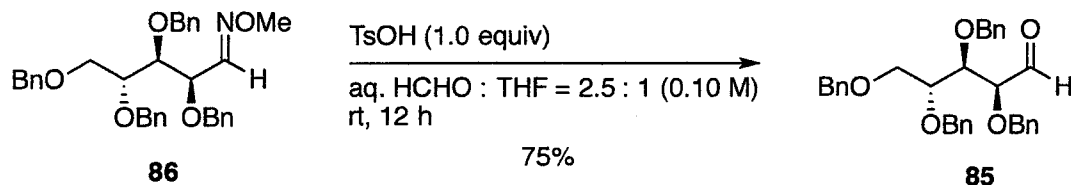
4.26 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.85–3.79 (m, 3H), 3.72–3.69 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.8, 138.4, 138.3, 138.0, 137.8, 128.29, 128.26, 128.19, 128.15, 128.1, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 80.1, 77.9, 77.0, 74.7, 73.3, 72.0, 71.1, 68.8, 61.6.

IR (neat) 3086, 3064, 3030, 3002, 2936, 2897, 2866, 1496, 1454, 1324, 1207, 1092, 1073, 1041, 1028  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{NNaO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  562.2569, found 562.2566.

**(2*S*,3*R*,4*R*)-2,3,4,5-tetrakis(benzyloxy)pentanal **85****



To a stirred solution of **86** (200 mg, 0.371 mmol, 1.0 equiv) in THF and 36-38% aqueous HCHO (2.5 : 1, 3.7 mL, 0.10 M) at room temperature was added TsOH·H<sub>2</sub>O (70.6 mg, 0.371 mmol, 1.0 equiv). After the mixture was stirred for 12 h at room temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>. The resulting mixture was extracted with AcOEt (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 x 50 mL) and brine (2 x 50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane : AcOEt = 20 : 1) to give **85** (142 mg, 0.278 mmol, 75% yield) as pale yellow oil.

Pale yellow oil; R<sub>f</sub> value on TLC 0.49 (hexane : AcOEt = 4 : 1); [α]<sub>D</sub><sup>27</sup> -9.22 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.61 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.33-7.20 (m, 20H), 4.67 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.56-4.49 (m, 5H), 4.36 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.14-4.09 (m, 2H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.68 (dd, *J* = 10.4, 4.0 Hz, 1H).

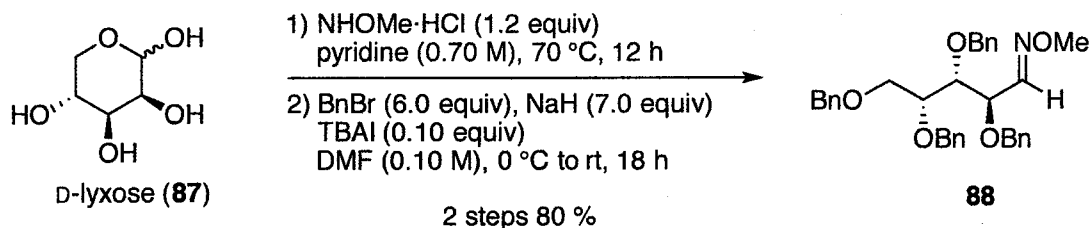
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 202.1, 138.1, 138.0, 137.6, 137.2, 128.4, 128.35, 128.31, 128.29, 128.2, 128.1, 128.0, 127.81, 127.79, 127.7, 127.63, 127.60, 84.1, 78.3, 77.4, 74.1, 73.34, 73.27, 71.9, 68.2.

IR (neat) 3086, 3063, 3031, 2920, 2871, 1726, 1603, 1496, 1454, 1315, 1206, 1095, 1027, 914 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI) calcd for C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>NaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 533.2304, found 533.2293.

### D-Lyxose series

#### (2*R*,3*R*,4*R*)-2,3,4,5-Tetrakis(benzyloxy)pentanal *O*-methyl oxime **88**



A solution of D-lyxose (**87**) (1.00 g, 6.66 mmol, 1.0 equiv) and *O*-methylhydroxylamine hydrochloride (667 mg, 7.99 mmol, 1.2 equiv) in pyridine (9.5 mL, 0.70 M) was stirred for 12 h at 70 °C under a N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give colorless oil.

To a stirred solution of the above crude product in DMF (67 mL, 0.10 M) at 0 °C was added portionwise NaH (55% dispersion in oil, 2.04 g, 46.6 mmol, 7.0 equiv) and the mixture was stirred for 1 h under a N<sub>2</sub> atmosphere. After the resulting mixture was cooled to 0 °C, BnBr (4.75 mL, 40.0 mmol, 6.0 equiv) and Bu<sub>4</sub>NI (246 mg, 0.666 mmol, 0.10 equiv) were added. After stirred for 18 h at room temperature, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was dissolved with AcOEt (100 mL), and the mixture was washed with H<sub>2</sub>O (2 x 100 mL) and brine (2 x 100 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane : AcOEt = 15 : 1) to give **88** (2.84 g, 5.26 mmol, 80% yield in 2 steps) as pale yellow oil.

Pale yellow oil; R<sub>f</sub> value on TLC 0.67 (hexane : AcOEt = 4 : 1); [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> -16.1 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

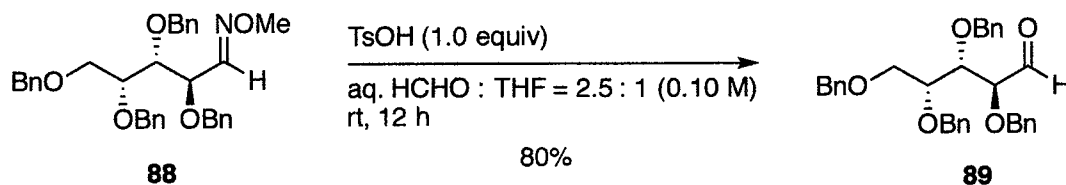
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35–7.23 (m, 20H), 4.70 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 5.6, 4.0 Hz, 1H), 3.87–3.83 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.64 (dd, *J* = 10.0, 5.2 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 10.0, 6.0 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.5, 138.5, 138.2, 138.1, 137.9, 128.33, 128.30, 128.2, 127.8, 127.73, 127.68, 127.59, 127.58, 127.57, 127.4, 79.8, 77.9, 76.5, 74.3, 73.3, 73.2, 70.7, 69.7, 61.7.

IR (neat) 3087, 3063, 3030, 3004, 2936, 2899, 2866, 1496, 1454, 1393, 1362, 1326, 1208, 1090, 1069, 1048, 1027  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{NNaO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  562.2569 found 562.2564.

**(2*S*,3*S*,4*R*)-2,3,4,5-Tetrakis(benzyloxy)pentanal **89****



To a stirred solution of **88** (400 mg, 0.741 mmol, 1.0 equiv) in THF and 36-38% aqueous HCHO (2.5 : 1, 7.4 mL, 0.10 M) at room temperature was added TsOH·H<sub>2</sub>O (141 mg, 0.741 mmol, 1.0 equiv). After the mixture was stirred for 12 h at room temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>. The resulting mixture was extracted with AcOEt (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 x 50 mL) and brine (2 x 50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane : AcOEt = 20 : 1) to give **89** (303 mg, 0.593 mmol, 80% yield) as pale yellow oil.

Pale yellow oil; R<sub>f</sub> value on TLC 0.46 (hexane : AcOEt = 4 : 1); [α]<sub>D</sub><sup>27</sup> -14.3 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.62 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.32–7.20 (m, 20H), 4.62–4.38 (m, 8H), 4.02 (dd, *J* = 3.6, 1.6 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 4.8, 3.6 Hz, 1H), 3.84 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 10.0, 4.8 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 10.0, 4.8 Hz, 1H).

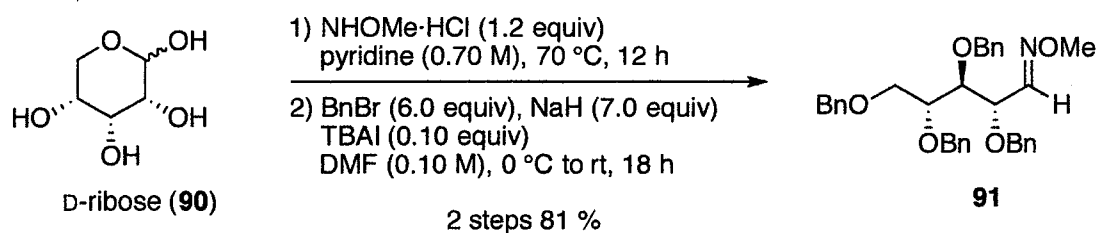
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 201.3, 138.04, 138.03, 137.7, 137.3, 128.4, 128.33, 128.31, 128.29, 128.02, 128.01, 127.9, 127.8, 127.8, 127.7, 127.7, 127.6, 83.7, 79.9, 78.3, 73.6, 73.2, 73.0, 72.7, 69.9.

IR (neat) 3086, 3063, 3031, 2922, 2873, 1729, 1496, 1454, 1207, 1093, 1078, 1027 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI) calcd for C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>NaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 533.2304, found 533.2299.

### D-Ribose series

#### (2*S*,3*S*,4*R*)-2,3,4,5-Tetrakis(benzyloxy)pentanal *O*-methyl oxime **91**



A solution of D-ribose (**90**) (1.00 g, 6.66 mmol, 1.0 equiv) and *O*-methylhydroxylamine hydrochloride (667 mg, 7.99 mmol, 1.2 equiv) in pyridine (9.5 mL, 0.70 M) was stirred for 12 h at 70 °C under a N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give colorless oil.

To a stirred solution of the above crude product in DMF (67 mL, 0.10 M) at 0 °C was added portionwise NaH (55% dispersion in oil, 2.04 g, 46.6 mmol, 7.0 equiv) and the mixture was stirred for 1 h under a N<sub>2</sub> atmosphere. After the resulting mixture was cooled to 0 °C, BnBr (4.75 mL, 40.0 mmol, 6.0 equiv) and Bu<sub>4</sub>NI (246 mg, 0.666 mmol, 0.10 equiv) were added. After stirred for 18 h at room temperature, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was dissolved with AcOEt (100 mL), and the mixture was washed with H<sub>2</sub>O (2 x 100 mL) and brine (2 x 100 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane : AcOEt = 15 : 1) to give **91** (2.90 g, 5.37 mmol, 81% yield in 2 steps) as pale yellow oil.

Pale yellow oil; R<sub>f</sub> value on TLC 0.60 (hexane : AcOEt = 4 : 1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup>+21.4 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36 (d, *J* = 8.0 Hz 1H), 7.30–7.19 (m, 20H), 4.75 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 4.54 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.39 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.70–3.65 (m, 2H), 3.60 (dd, *J* = 10.4, 5.6 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  148.6, 138.4, 138.34, 138.32, 137.9, 128.3, 128.24, 128.21, 128.00, 127.96, 127.73, 127.65, 127.54, 127.49, 79.7, 78.0, 77.1, 74.0, 73.3,

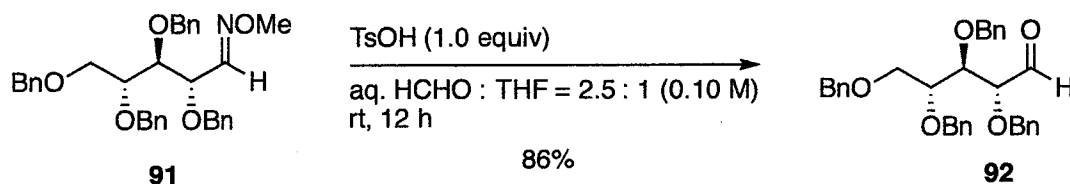
72.6, 71.0, 69.4, 61.7.

IR (neat) 3087, 3063, 3030, 3002, 2936, 2899, 2866, 2815, 1496, 1454, 1393, 1363, 1328, 1208, 1097, 1076, 1043, 1028, 940  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{NNaO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  562.2569 found 562.2549.



**(2*R*,3*R*,4*R*)-2,3,4,5-Tetrakis(benzyloxy)pentanal **92****



To a stirred solution of **91** (400 mg, 0.741 mmol, 1.0 equiv) in THF and 36-38% aqueous HCHO (2.5 : 1, 7.4 mL, 0.10 M) at room temperature was added TsOH·H<sub>2</sub>O (141 mg, 0.741 mmol, 1.0 equiv). After the mixture was stirred for 12 h at room temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>. The resulting mixture was extracted with AcOEt (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 x 50 mL) and brine (2 x 50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane : AcOEt = 20 : 1) to give **92** (324 mg, 0.635 mmol, 86% yield) as pale yellow oil.

Pale yellow oil; R<sub>f</sub> value on TLC 0.53 (hexane : AcOEt = 4 : 1); [α]<sub>D</sub><sup>27</sup>+13.0 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.45 (s, 1H), 7.31–7.17 (m, 20H), 4.72–4.64 (m, 3H), 4.55 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 4.49 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.98 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.87 (ddd, *J* = 8.8, 4.4, 2.4 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 10.4, 4.4 Hz, 1H).

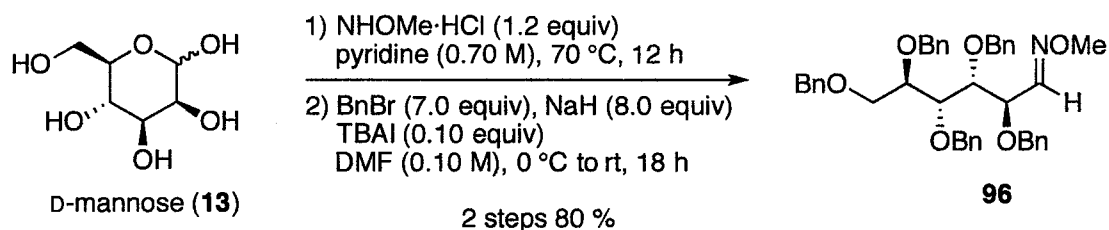
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 201.2, 138.2, 138.0, 137.6, 137.5, 128.44, 128.36, 128.32, 128.26, 127.93, 127.89, 127.80, 127.7, 127.6, 82.4, 80.5, 76.7, 73.4, 73.1, 72.8, 72.7, 69.1.

IR (neat) 3088, 3063, 3031, 2925, 2870, 1726, 1496, 1454, 1326, 1207, 1098, 1073, 1027 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI) calcd for C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>NaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 533.2304, found 533.2306.

### D-Mannose series

#### **(2R,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentakis(benzyloxy)hexanal O-methyl oxime 96**



A solution of D-mannose (**13**) (4.00 g, 22.2 mmol, 1.0 equiv) and O-methylhydroxylamine hydrochloride (2.22 g, 26.6 mmol, 1.2 equiv) in pyridine (32 mL, 0.70 M) was stirred for 12 h at 70 °C under a N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give colorless oil.

To a stirred solution of the above crude product in DMF (222 mL, 0.10 M) at 0 °C was added portionwise NaH (55% dispersion in oil, 7.76 g, 178 mmol, 8.0 equiv) and the mixture was stirred for 1 h under a N<sub>2</sub> atmosphere. After the resulting mixture was cooled to 0 °C, BnBr (18.4 mL, 155 mmol, 7.0 equiv) and Bu<sub>4</sub>NI (820 mg, 2.22 mmol, 0.10 equiv) were added. After stirred for 18 h at room temperature, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was dissolved with AcOEt (300 mL), and the mixture was washed with H<sub>2</sub>O (2 x 200 mL) and brine (2 x 200 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane : AcOEt = 15 : 1) to give **96** (11.7 g, 17.7 mmol, 80% yield in 2 steps) as pale yellow oil.

Pale yellow oil; R<sub>f</sub> value on TLC 0.61 (hexane : AcOEt = 4 : 1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> -4.25 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.42 (d, *J* = 8.4 Hz 1H), 7.29–7.19 (m, 25H), 4.68 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.58–4.51 (m, 4H), 4.47 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 5.6, 4.0 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 6.4, 4.0 Hz, 1H), 3.87–3.76 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.65 (dd, *J* = 10.4, 4.4 Hz, 1H).

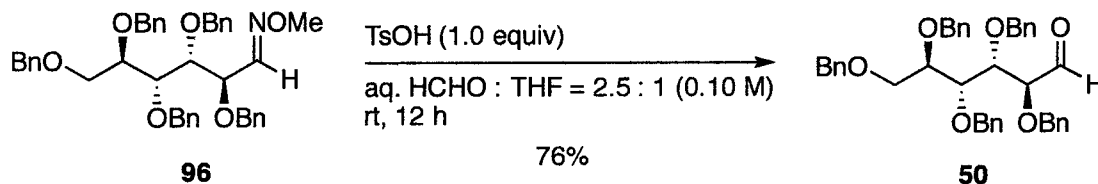
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  148.5, 138.6, 138.5, 138.3, 137.8, 128.30, 128.29,

128.26, 128.1, 127.9, 127.71, 127.69, 127.67, 127.62, 127.58, 127.52, 127.44, 127.40, 127.3, 80.1, 78.7, 78.3, 77.2, 74.3, 74.2, 73.3, 71.8, 70.5, 68.9, 61.7.

IR (neat) 3087, 3063, 3030, 3002, 2934, 2899, 2866, 1496, 1454, 1392, 1361, 1208, 1092, 1073, 1046, 1032  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{42}\text{H}_{45}\text{NNaO}_6$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  682.3145, found 682.3161.

**(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-Pentakis(benzyloxy)hexanal **50****



To a stirred solution of **96** (3.00 g, 4.55 mmol, 1.0 equiv) in THF and 36–38% aqueous HCHO (2.5 : 1, 46 mL, 0.10 M) at room temperature was added TsOH·H<sub>2</sub>O (866 mg, 4.55 mmol, 1.0 equiv). After the mixture was stirred for 12 h at room temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>. The resulting mixture was extracted with AcOEt (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 x 100 mL) and brine (2 x 100 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane : AcOEt = 20 : 1) to give **50** (2.18 g, 3.46 mmol, 76% yield) as pale yellow oil.

Pale yellow oil; R<sub>f</sub> value on TLC 0.61 (hexane : AcOEt = 4 : 1); [α]<sub>D</sub><sup>27</sup> −4.68 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.70 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.34–7.22 (m, 25H), 4.68 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.59–4.51 (m, 4H), 4.49 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 4.4, 4.0 Hz, 1H), 4.00–3.98 (m, 2H), 3.90–3.84 (m, 2H), 3.73–3.67 (m, 1H).

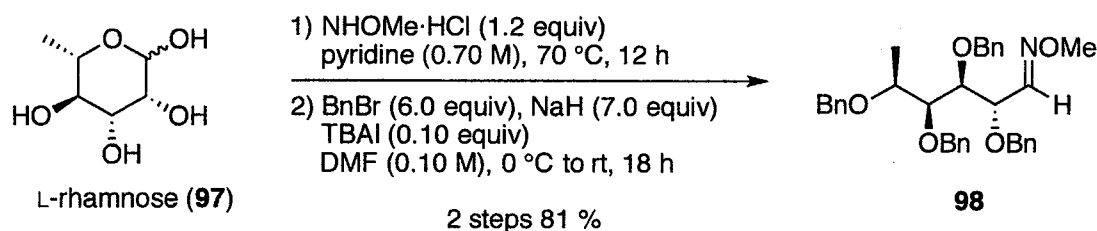
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 201.6, 138.4, 138.12, 138.10, 137.9, 137.3, 128.4, 128.34, 128.30, 128.29, 128.24, 128.1, 128.0, 127.99, 127.88, 127.85, 127.80, 127.68, 127.65, 127.62, 127.5, 84.2, 80.4, 78.9, 78.3, 74.3, 74.0, 73.3, 72.4, 71.8, 68.8.

IR (neat) 3090, 3067, 3030, 2918, 2869, 1728, 1496, 1454, 1206, 1093, 1076, 1028 cm<sup>−1</sup>.

HRMS (ESI) calcd for C<sub>41</sub>H<sub>42</sub>NaO<sub>6</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 653.2879, found 653.2864.

### L-Rhamnose series

#### **(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-2,3,4,5-Tetrakis(benzyloxy)hexanal *O*-methyl oxime **98****



A solution of L-rhamnose (**97**) (1.00 g, 6.09 mmol, 1.0 equiv) and *O*-methylhydroxylamine hydrochloride (611 mg, 7.31 mmol, 1.2 equiv) in pyridine (8.7 mL, 0.70 M) was stirred for 12 h at 70 °C under a N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give colorless oil.

To a stirred solution of the above crude product in DMF (61 mL, 0.10 M) at 0 °C was added portionwise NaH (55% dispersion in oil, 1.85 g, 42.6 mmol, 7.0 equiv) and the mixture was stirred for 1 h under a N<sub>2</sub> atmosphere. After the resulting mixture was cooled to 0 °C, BnBr (4.33 mL, 36.5 mmol, 6.0 equiv) and Bu<sub>4</sub>NI (225 mg, 0.609 mmol, 0.10 equiv) were added. After stirred for 18 h at room temperature, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was dissolved with AcOEt (100 mL), and the mixture was washed with H<sub>2</sub>O (2 x 100 mL) and brine (2 x 100 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane : AcOEt = 15 : 1) to give **98** (2.74 g, 4.95 mmol, 81% yield in 2 steps) as pale yellow oil.

Pale yellow oil; R<sub>f</sub> value on TLC 0.61 (hexane : AcOEt = 4 : 1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> +10.5 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36–7.21 (m, 20H), 4.68 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 4.53 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 6.0, 4.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (quin, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 5.6, 4.4 Hz, 1H), 1.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

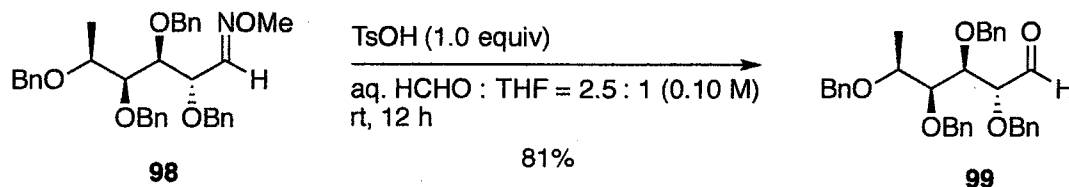
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  148.4, 138.64, 138.61, 138.5, 137.7, 128.33, 128.31,

128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 127.75, 127.66, 127.5, 127.44, 127.43, 127.3, 81.7, 80.3, 77.1, 75.2, 74.5, 74.3, 70.6, 70.4, 61.7, 15.7.

IR (neat) 3088, 3063, 3030, 2967, 2935, 2895, 2871, 1496, 1454, 1390, 1208, 1088, 1070, 1026  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{NNaO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  576.2726, found 576.2711.

**(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2,3,4,5-Tetrakis(benzyloxy)hexanal **99****



To a stirred solution of **98** (400 mg, 0.722 mmol, 1.0 equiv) in THF and 36-38% aqueous HCHO (2.5 : 1, 7.2 mL, 0.10 M) at room temperature was added TsOH·H<sub>2</sub>O (137 mg, 0.722 mmol, 1.0 equiv). After the mixture was stirred for 12 h at room temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>. The resulting mixture was extracted with AcOEt (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 x 50 mL) and brine (2 x 50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane : AcOEt = 20 : 1) to give **99** (307 mg, 0.585 mmol, 81% yield) as pale yellow oil.

Pale yellow oil; R<sub>f</sub> value on TLC 0.54 (hexane : AcOEt = 4 : 1); [α]<sub>D</sub><sup>27</sup> +12.8 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.32–7.20 (m, 20H), 4.69 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.63–4.51 (m, 5H), 4.34 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.99–3.96 (m, 2H), 3.75–3.68 (m, 2H), 1.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

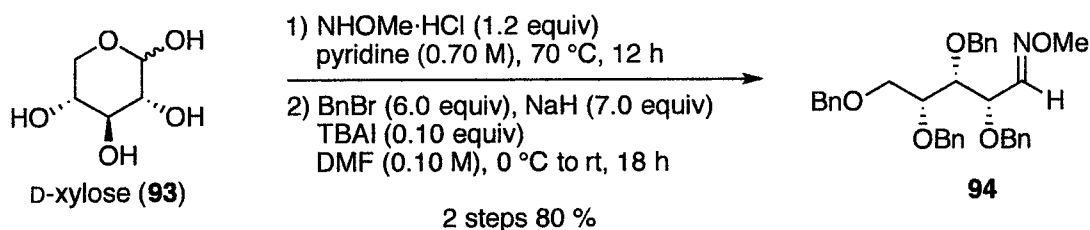
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 201.6, 138.4, 138.2, 137.9, 137.2, 128.4, 128.32, 128.29, 128.24, 128.00, 127.98, 127.93, 127.64, 127.61, 127.56, 127.50, 84.0, 81.7, 80.5, 75.3, 74.5, 74.1, 72.5, 70.4, 15.7.

IR (neat) 3086, 3063, 3031, 2976, 2932, 2875, 1728, 1496, 1454, 1315, 1271, 1207, 1095, 1069, 1027, 915 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI) calcd for C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>NaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 547.2460, found 547.2473.

D-Xylose series

**(2*S*,3*R*,4*R*)-2,3,4,5-Tetrakis(benzyloxy)pentanal *O*-methyl oxime 99**



A solution of D-xylose (**93**) (1.00 g, 6.66 mmol, 1.0 equiv) and *O*-methylhydroxylamine hydrochloride (667 mg, 7.99 mmol, 1.2 equiv) in pyridine (9.5 mL, 0.70 M) was stirred for 12 h at 70 °C under a N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give colorless oil.

To a stirred solution of the above crude product in DMF (67 mL, 0.10 M) at 0 °C was added portionwise NaH (55% dispersion in oil, 2.04 g, 46.6 mmol, 7.0 equiv) and the mixture was stirred for 1 h under a N<sub>2</sub> atmosphere. After the resulting mixture was cooled to 0 °C, BnBr (4.75 mL, 40.0 mmol, 6.0 equiv) and Bu<sub>4</sub>NI (246 mg, 0.666 mmol, 0.10 equiv) were added. After stirred for 18 h at room temperature, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was dissolved with AcOEt (100 mL), and the mixture was washed with H<sub>2</sub>O (2 x 100 mL) and brine (2 x 100 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane : AcOEt = 15 : 1) to give **94** (2.90 g, 5.37 mmol, 81% yield in 2 steps) as pale yellow oil.

Pale yellow oil; R<sub>f</sub> value on TLC 0.62 (hexane : AcOEt = 4 : 1); [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> +12.6 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35–7.24 (m, 20H), 4.71 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 4.61 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H) 4.25 (dd, *J* = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 3.86–3.83 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (dd, *J* = 5.6, 4.8 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 10.0, 4.4 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 10.0, 5.2 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.4, 138.5, 138.13, 138.12, 137.6, 128.4, 128.30,

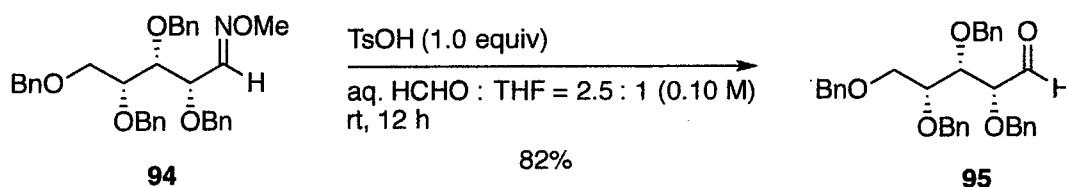


128.28, 128.21, 128.18, 128.0, 127.67, 127.65, 127.61, 127.54, 127.47, 79.8, 78.2, 76.5, 74.7, 73.2, 73.1, 71.1, 69.6, 61.7.

IR (neat) 3088, 3063, 3030, 3006, 2936, 2897, 2866, 1496, 1454, 1363, 1350, 1207, 1089, 1078, 1046, 1030, 879  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{NNaO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  562.2569, found 562.2577.

**(2*R*,3*S*,4*R*)-2,3,4,5-Tetrakis(benzyloxy)pentanal **95****



To a stirred solution of **94** (400 mg, 0.741 mmol, 1.0 equiv) in THF and 36-38% aqueous HCHO (2.5 : 1, 7.4 mL, 0.10 M) at room temperature was added TsOH·H<sub>2</sub>O (141 mg, 0.741 mmol, 1.0 equiv). After the mixture was stirred for 12 h at room temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>. The resulting mixture was extracted with AcOEt (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 x 50 mL) and brine (2 x 50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane : AcOEt = 20 : 1) to give **95** (309 mg, 0.605 mmol, 82% yield) as pale yellow oil.

Pale yellow oil; R<sub>f</sub> value on TLC 0.43 (hexane : AcOEt = 4 : 1); [α]<sub>D</sub><sup>27</sup> +1.24 (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.65 (s, 1H), 7.35–7.17 (m, 20H), 4.71 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.59–4.49 (m, 4H), 4.43 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 4.8, 4.0 Hz, 1H), 3.89–3.85 (m, 2H), 3.58 (dd, *J* = 10.0, 5.6 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 10.0, 5.2 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 201.0, 138.0, 137.9, 137.5, 137.2, 128.44, 128.36, 128.34, 128.27, 128.24, 128.1, 128.01, 127.95, 127.72, 127.65, 127.64, 81.4, 79.1, 76.8, 74.0, 73.3, 73.1, 73.0, 69.0.

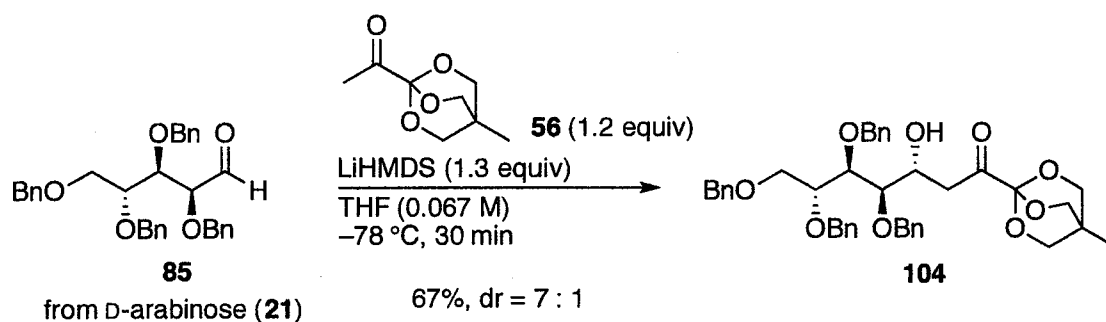
IR (neat) 3088, 3063, 3031, 2923, 2873, 1727, 1496, 1454, 1206, 1172, 1093, 1073, 1027 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI) calcd for C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>NaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 533.2304, found 533.2305.

## Synthesis of the aldol adducts

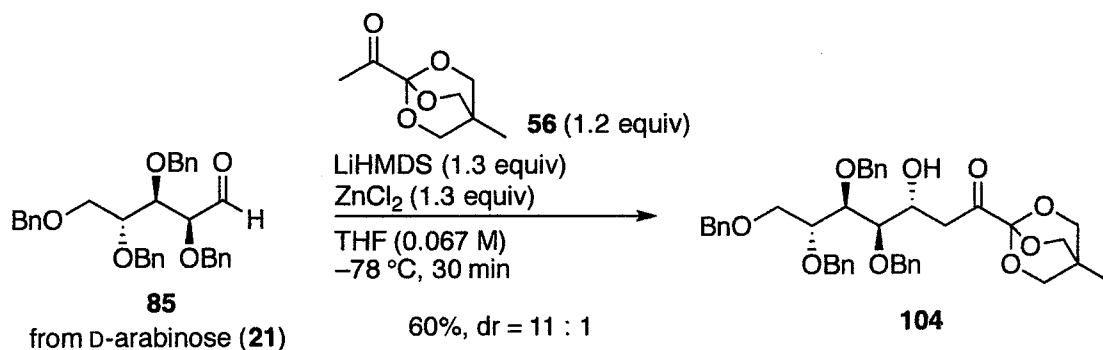
Representative procedure A using the Li enolate

### (3*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-4,5,6,7-Tetrakis(benzyloxy)-3-hydroxy-1-(4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan-1-yl)heptan-1-one **104**



To a stirred solution of LiHMDS (1.0 M in THF solution, 0.255 mL, 0.255 mmol, 1.3 equiv) in THF (2.0 mL) at -78 °C was added dropwise a solution of ketone **56** (40.5 mg, 0.235 mmol, 1.2 equiv) in THF (0.49 mL) under a N<sub>2</sub> atmosphere. After 30 min at -78 °C, a solution of aldehyde **85** (100 mg, 0.196 mmol, 1.0 equiv) in THF (0.49 mL) was added, and the resulting mixture was furthermore stirred for 30 min at -78 °C. The reaction was quenched with phosphate buffer (pH 6.86, 2.0 mL), and the mixture was allowed to gently warm up to room temperature. The resulting mixture was extracted with AcOEt (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 x 50 mL) and brine (2 x 50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane : AcOEt = 2 : 1) to give the aldol adduct **104** (89.8 mg, 0.132 mmol, 67% yield, *anti* : *syn* = 7 : 1) as colorless oil.

Representative procedure B using the Zn enolate



To a stirred solution of LiHMDS (1.0 M in THF solution, 0.255 mL, 0.255 mmol, 1.3 equiv) in THF (2.0 mL) at  $-78^{\circ}\text{C}$  was added dropwise a solution of ketone **56** (40.5 mg, 0.235 mmol, 1.2 equiv) in THF (0.49 mL) under a  $\text{N}_2$  atmosphere. After 30 min at  $-78^{\circ}\text{C}$ , a solution of  $\text{ZnCl}_2$  (1.0 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 0.255 mL, 0.255 mmol, 1.3 equiv) was added. After 1 min at  $-78^{\circ}\text{C}$ , a solution of **85** (100 mg, 0.196 mmol, 1.0 equiv) in THF (0.49 mL) was added, and the resulting mixture was furthermore stirred for 30 min at  $-78^{\circ}\text{C}$ . The reaction was quenched with phosphate buffer (pH 6.86, 2.0 mL), and the mixture was allowed to gently warm up to room temperature. The resulting mixture was extracted with AcOEt (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 50 mL) and brine (2 x 50 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane : AcOEt = 2 : 1) to give the aldol adduct **104** (80.4 mg, 0.118 mmol, 60% yield, *anti* : *syn* = 11 : 1) as colorless oil.

The following physical data were measured as an 11 : 1 mixture of diastereomers. Colorless oil; R<sub>f</sub> value on TLC 0.48 (hexane : AcOEt = 1 : 1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +3.77$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

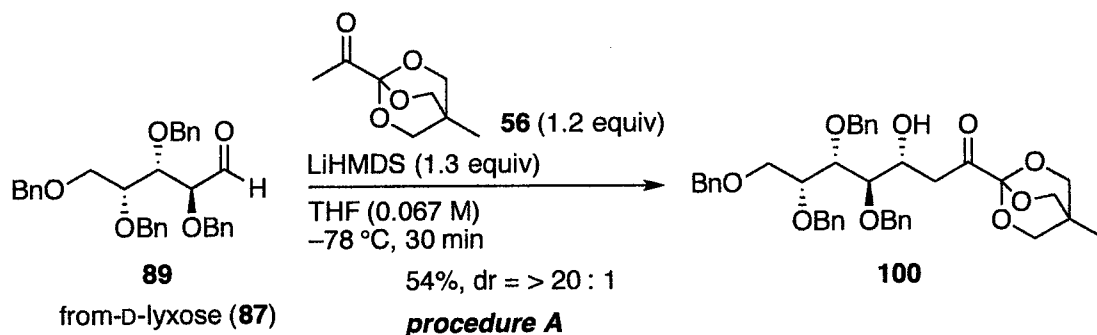
For the major isomer :  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33–7.26 (m, 20H), 4.69 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.64 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H) 4.34–4.28 (m, 1H), 3.99–3.83 (m, 3H), 3.94 (s, 6H), 3.77–3.71 (m, 2H), 3.09 (dd, *J* = 18.4, 2.8 Hz, 1H), 2.92–2.85 (m, 2H), 0.83 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.7, 138.5, 138.4, 138.24, 138.18, 128.30, 128.26, 128.25, 128.23, 128.21, 127.9, 127.7, 127.60, 127.58, 127.52, 127.42, 127.40, 103.2, 81.0, 78.7, 78.4, 74.1, 73.8, 73.3, 73.0, 71.8, 69.2, 67.7, 40.7, 30.8, 14.1.

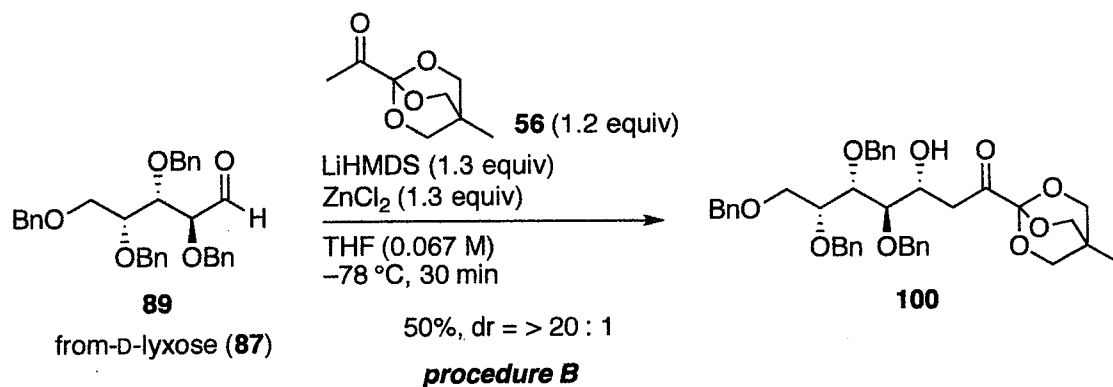
IR (neat) 3481, 3083, 3062, 3030, 2931, 2881, 1744, 1496, 1454, 1397, 1350, 1256, 1208, 1081,  $995\text{ cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{NaO}_9$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  705.3040, found 705.3019.

**(3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-4,5,6,7-Tetrakis(benzyloxy)-3-hydroxy-1-(4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan-1-yl)heptan-1-one 100**



The aldol reaction between aldehyde **89** (100 mg, 0.196 mmol) and ketone **56** was carried out according to procedure A to give the aldol adduct **100** (71.5 mg, 0.105 mmol, 54% yield, *anti* : *syn* = > 20 : 1).



The aldol reaction between aldehyde **89** (100 mg, 0.196 mmol) and ketone **56** was carried out according to the procedure B to give the aldol adduct **100** (67.3 mg, 0.0986 mmol, 50% yield, *anti* : *syn* = > 20 : 1).

Colorless oil; *R<sub>f</sub>* value on TLC 0.50 (hexane : AcOEt = 1 : 1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> +4.30 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

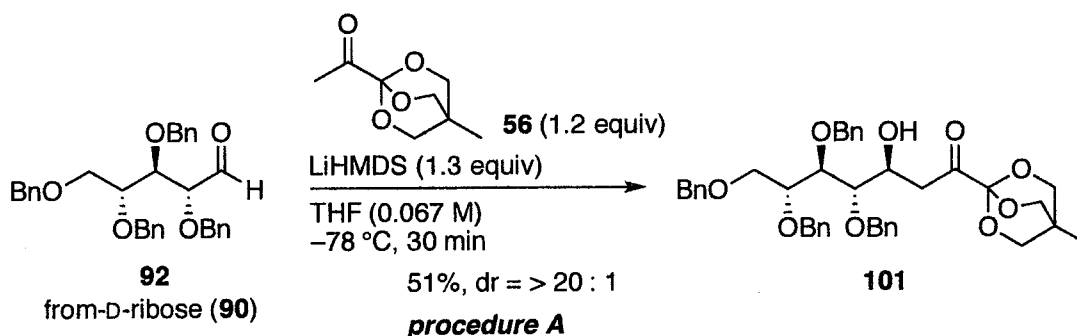
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.28–7.17 (m, 20H), 4.64 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.61–4.54 (m, 3H), 4.51 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.45–4.39 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.91–3.87 (m, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.69–3.60 (m, 3H), 3.01 (dd, *J* = 18.4, 2.8 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 18.4, 9.2 Hz, 1H), 2.89 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, -OH), 0.78 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.6, 138.6, 138.5, 138.4, 138.0, 128.3, 128.23, 128.19, 128.0, 127.9, 127.8, 127.62, 127.59, 127.44, 127.36, 103.3, 81.6, 79.4, 78.9, 74.2, 73.4, 73.1, 73.04, 72.99, 70.1, 67.4, 40.6, 30.8, 14.1.

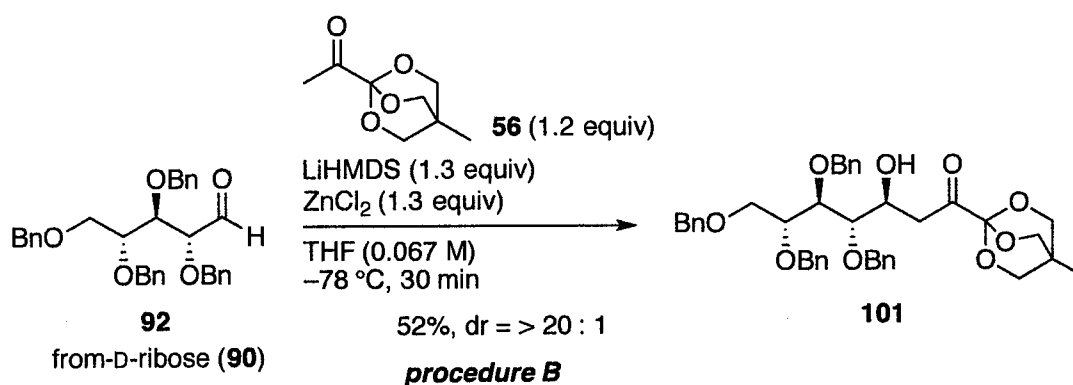
IR (neat) 3511, 3062, 3030, 2927, 2881, 1745, 1496, 1454, 1397, 1350, 1207, 1080, 1051, 1028, 993  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{NaO}_9$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  705.3040, found 705.3028.

**(3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-4,5,6,7-Tetrakis(benzyloxy)-3-hydroxy-1-(4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan-1-yl)heptan-1-one 101**



The aldol reaction between **92** (100 mg, 0.196 mmol) and ketone **56** was carried out according to the procedure A to give the aldol adduct **101** (67.7 mg, 0.0991 mmol, 51% yield, *anti* : *syn* = > 20 : 1).



The aldol reaction between **90** (100 mg, 0.196 mmol) and ketone **56** was carried out according to the procedure B to give the aldol adduct **101** (69.8 mg, 0.102 mmol, 52% yield, *anti* : *syn* = > 20 : 1).

Colorless oil; R<sub>f</sub> value on TLC 0.47 (hexane : AcOEt = 1 : 1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} -9.12$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32–7.20 (m, 20H), 4.67 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.64–4.57 (m, 5H), 4.48–4.38 (m, 3H), 3.96–3.89 (m, 1H), 3.91 (s, 6H), 3.87 (dd,  $J = 5.2, 4.8$  Hz, 1H), 3.73–3.69 (m, 2H), 3.64 (dd,  $J = 10.4, 5.6$  Hz, 1H), 2.97 (dd,  $J = 18.4, 3.6$  Hz,



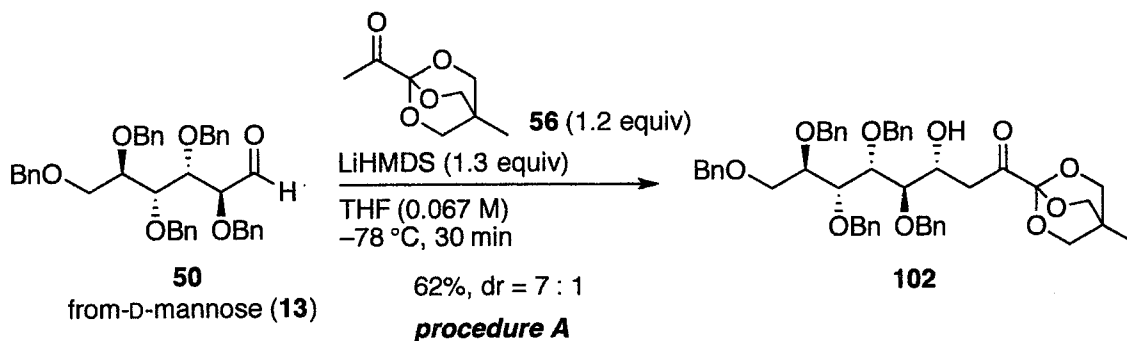
1H), 2.89 (dd,  $J = 18.4, 8.8$  Hz, 1H), 2.87 (br d,  $J = 4.4$  Hz, 1H, -OH), 0.79 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.6, 138.41, 138.38, 138.36, 138.2, 128.3, 128.22, 128.19, 127.99, 127.95, 127.8, 127.6, 127.5, 127.43, 127.39, 103.2, 81.3, 78.7, 78.5, 73.5, 73.33, 73.25, 73.0, 72.5, 70.0, 67.6, 40.4, 30.8, 14.1.

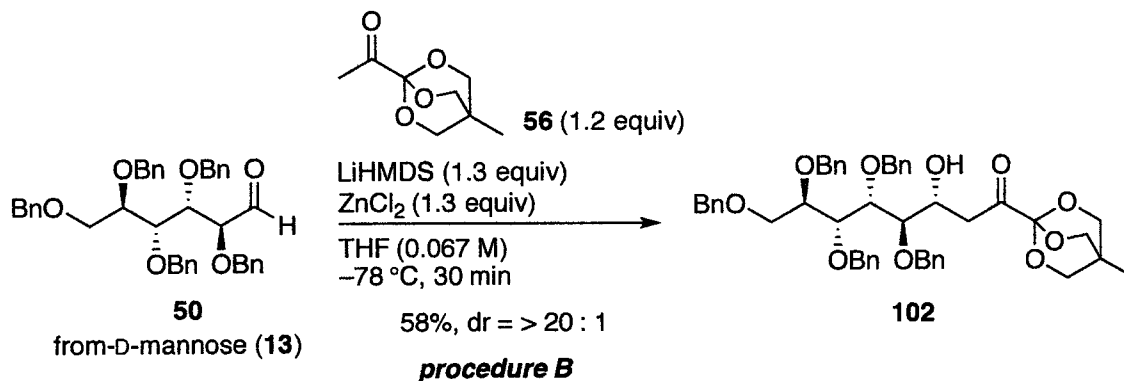
IR (neat) 3419, 3083, 3062, 3030, 2927, 2881, 1747, 1496, 1455, 1397, 1204, 1193, 1080, 1056, 1030, 993  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{NaO}_9$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  705.3040, found 705.3009.

**(3*R*,4*R*,5*R*,6*R*,7*R*)-4,5,6,7,8-Pentakis(benzyloxy)-3-hydroxy-1-(4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan-1-yl)octan-1-one 102**



The aldol reaction between **50** (100 mg, 0.159 mmol) and ketone **56** was carried out according to the procedure A to give the aldol adduct **102** (79.2 mg, 0.0986 mmol, 62% yield, *anti* : *syn* = 7 : 1).



The aldol reaction between **94** (1.48 g, 2.35 mmol) and ketone **56** was carried out according to the procedure B to give the aldol adduct **103** (1.09 g, 1.36 mmol, 58% yield, *anti* : *syn* = > 20 : 1).

Colorless oil; R<sub>f</sub> value on TLC 0.54 (hexane : AcOEt = 1 : 1); [α]<sub>D</sub><sup>27</sup> +13.4 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34–7.21 (m, 25H), 4.72–4.61 (m, 5H), 4.56 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.54–4.49 (m, 3H), 4.49–4.43 (m, 1H), 4.47 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 5.2, 4.4 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 5.2, 3.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.91–3.84 (m, 2H),

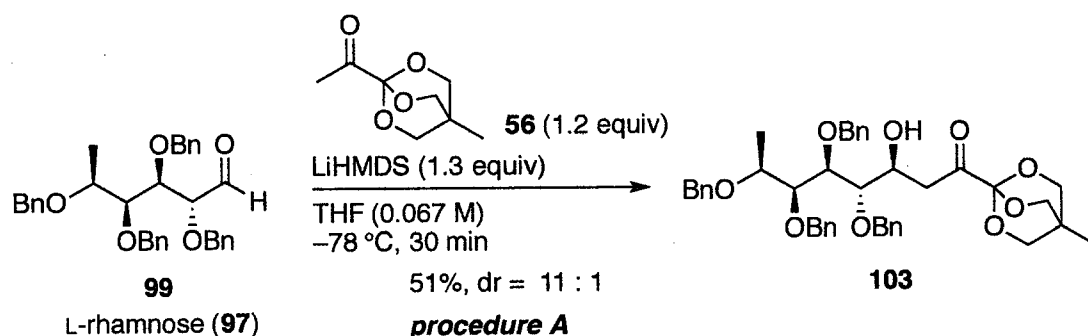
3.73–3.69 (m, 2H), 3.15 (dd,  $J = 18.4, 2.4$  Hz, 1H), 2.94 (dd,  $J = 18.4, 9.6$  Hz, 1H), 2.91 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H, -OH), 0.83 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.9, 138.9, 138.7, 138.6, 138.5, 138.2, 128.3, 128.24, 128.16, 128.13, 128.12, 127.84, 127.81, 127.77, 127.70, 127.6, 127.5, 127.4, 127.33, 127.28, 127.27, 103.3, 82.0, 79.7, 79.6, 78.8, 74.4, 74.3, 73.3, 73.0, 72.8, 71.7, 69.5, 67.3, 40.7, 30.8, 14.1.

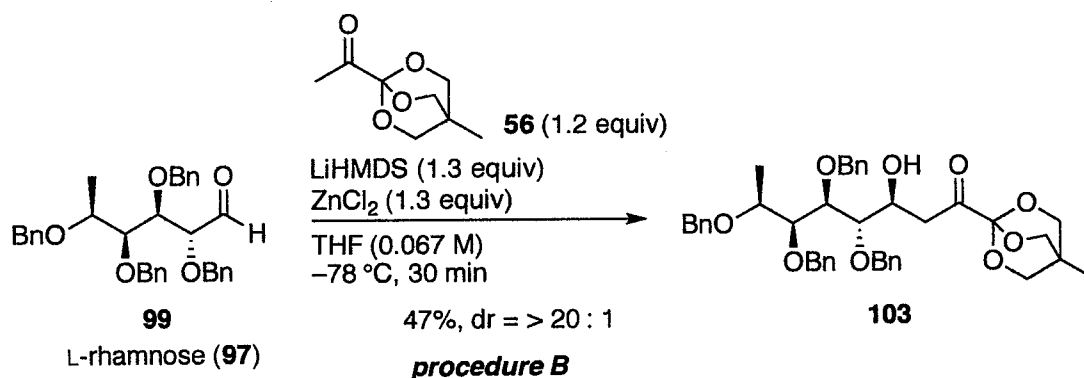
IR (neat) 3500, 3086, 3062, 3030, 2931, 2881, 1747, 1496, 1454, 1397, 1349, 1207, 1081, 1026, 992  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{49}\text{H}_{54}\text{NaO}_{10}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  825.3615, found 825.3622.

**(3*S*,4*S*,5*S*,6*S*,7*S*)-4,5,6,7-Tetrakis(benzyloxy)-3-hydroxy-1-(4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan-1-yl)octan-1-one 103**



The aldol reaction between **99** (100 mg, 0.191 mmol) and ketone **56** was carried out according to the procedure A to give the **103** (67.6 mg, 0.0970 mmol, 51% yield, *anti* : *syn* = 11 : 1).



The aldol reaction between **99** (100 mg, 0.191 mmol) and ketone **56** was carried out according to the procedure B to give the aldol adduct **103** (63.1 mg, 0.0906 mmol, 47% yield, *anti* : *syn* = > 20 : 1).

Colorless oil; *R<sub>f</sub>* value on TLC 0.47 (hexane : AcOEt = 1 : 1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} -21.0$  (*c* 0.25,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38–7.21 (m, 20H), 4.74 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.66 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.48–4.43 (m, 1H), 4.40 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.89

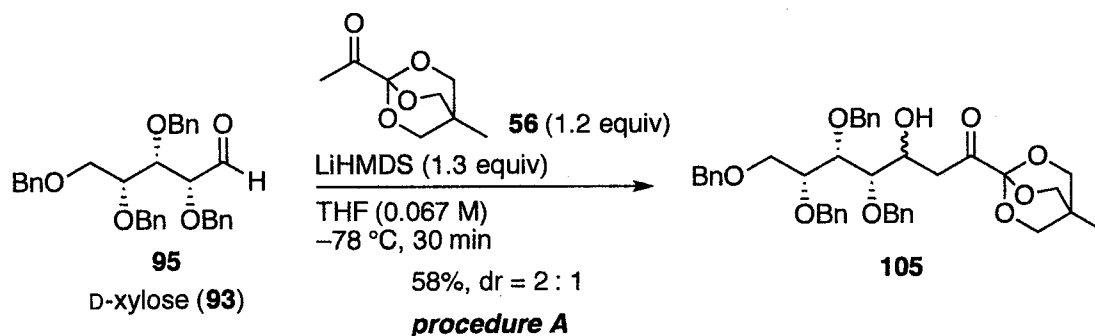
(dd,  $J = 5.6, 4.4$  Hz, 1H), 3.85 (dd,  $J = 5.6, 4.0$  Hz, 1H), 3.74 (qd,  $J = 6.4, 4.4$  Hz, 1H), 3.65 (dd,  $J = 5.2, 4.0$  Hz, 1H), 3.16 (dd,  $J = 18.4, 2.4$  Hz, 1H), 2.96 (dd,  $J = 18.4, 9.2$  Hz, 1H), 2.93 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H, -OH), 1.28 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.84 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.9, 139.0, 138.7, 138.6, 138.4, 128.30, 128.25, 128.15, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 127.30, 127.27, 103.3, 82.0, 81.6, 79.8, 75.6, 74.3, 73.1, 73.0, 70.4, 67.5, 40.6, 30.8, 15.4, 14.1.

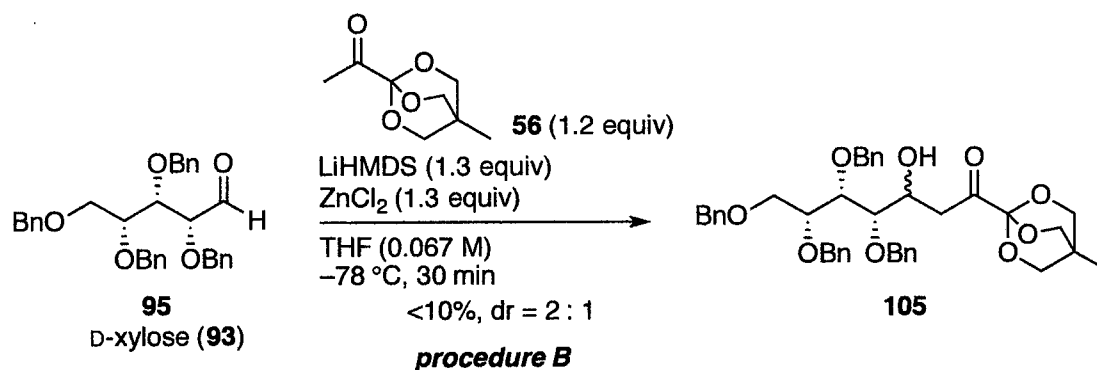
IR (neat) 3511, 3086, 3063, 3030, 2964, 2933, 2881, 1746, 1496, 1454, 1397, 1349, 1208, 1198, 1081, 1026, 993  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{NaO}_9$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  719.3196, found 719.3176.

**(4*S*,5*S*,6*R*)-4,5,6,7-Tetrakis(benzyloxy)-3-hydroxy-1-(4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan-1-yl)heptan-1-one 105**



The aldol reaction between aldehyde **95** (100 mg, 0.196 mmol) and ketone **56** was carried out according to the procedure A to give the aldol adduct **105** (77.0 mg, 0.113 mmol, 58% yield, dr = 2 : 1).



The aldol reaction between aldehyde **95** (100 mg, 0.196 mmol) and ketone **56** was carried out according to the procedure B to give the aldol adduct **105** (<10% yield, dr = 2 : 1).

The following physical data were measured as a 1 : 1 mixture of diastereomers. Colorless oil; R<sub>f</sub> value on TLC 0.47 (hexane : AcOEt = 1 : 1); [α]<sub>D</sub><sup>27</sup> -11.8 (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36–7.23 (m, 20H x 2), 4.79 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.62 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.61–4.54 (m, 4H), 4.45 (d, *J* =

12.0 Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.34–4.26 (m, 1H), 4.09–4.02 (m, 1H), 3.96 (s, 6H x 2), 3.93 (dd,  $J = 7.6, 3.6$  Hz, 1H), 3.88 (ddd,  $J = 5.2, 5.2, 4.0$  Hz, 1H), 3.85–3.79 (m, 2H), 3.70–3.59 (m, 5H), 3.51 (dd,  $J = 10.0, 5.2$  Hz, 1H), 3.04 (dd,  $J = 18.0, 3.2$  Hz, 1H), 3.03 (br d,  $J = 4.4$  Hz, 1H, -OH), 2.94 (dd,  $J = 18.0, 8.0$  Hz, 1H), 2.92 (dd,  $J = 18.0, 8.8$  Hz, 1H), 2.71 (br s, 1H, -OH), 2.68 (dd,  $J = 18.0, 4.8$  Hz, 1H), 0.84 (s, 3H), 0.84 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.2, 197.8, 138.4, 138.30, 138.28, 138.24, 138.22, 138.21, 138.16, 138.03, 128.5, 128.4, 128.34, 128.32, 128.31, 128.29, 128.24, 128.23, 128.22, 128.17, 128.11, 127.8, 127.68, 127.67, 127.62, 127.59, 127.56, 127.53, 127.52, 127.51, 103.3, 103.2, 80.3, 80.0, 79.0, 78.7, 78.2, 77.2, 77.1, 74.8, 74.6, 74.3, 73.4, 73.23, 73.19, 73.06, 73.01, 73.0, 72.9, 70.2, 69.8, 68.0, 66.5, 41.1, 40.6, 30.8, 14.2.

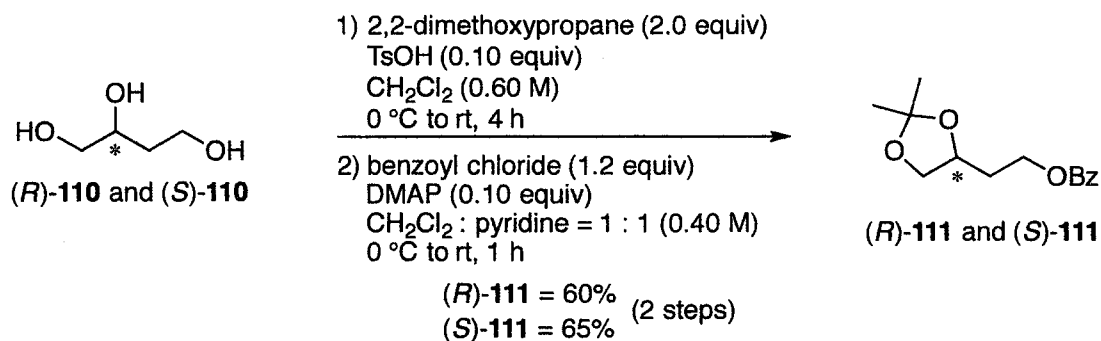
IR (neat) 3480, 3086, 3062, 3030, 2931, 2881, 1746, 1496, 1454, 1398, 1350, 1207, 1080, 1058, 1028,  $993\text{ cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{NaO}_9$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  705.3040, found 705.3067.

## Preparation of authentic samples (*R*)-109 and (*S*)-109

**(*R*)-2-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethyl benzoate (*R*)-111<sup>38a</sup>**

**(*S*)-2-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethyl benzoate (*S*)-111<sup>38b</sup>**



To a stirred solution of (*R*)-110 (300 mg, 2.83 mmol, 1.0 equiv) and 2,2-dimethoxypropane (0.693 mL, 5.66 mmol, 2.0 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.7 mL, 0.60 M) at 0 °C was added TsOH·H<sub>2</sub>O (53.8 mg, 0.283 mmol, 0.10 equiv). After the mixture was stirred for 4 h at room temperature under a N<sub>2</sub> atmosphere, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (5.0 mL). The resulting mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub> (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 x 20 mL) and brine (2 x 20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. To a stirred solution of the above crude product in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and pyridine (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : pyridine = 1 : 1, 7.1 mL, 0.40 M) at 0 °C were added DMAP (34.6 mg, 0.283 mmol, 0.10 equiv) and benzoyl chloride (0.395 mL, 3.40 mmol, 1.2 equiv). After the mixture was stirred for 1 h at room temperature under a N<sub>2</sub> atmosphere, the reaction was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (5.0 mL). The resulting mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub> (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 x 30 mL) and brine (2 x 30 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane : AcOEt = 50 : 1) to give (*R*)-111 (423 mg, 1.69 mmol, 60% yield) as colorless oil.

The (*S*)-111 (458 mg, 1.83 mmol, 65% yield, colorless oil) was prepared according to the above procedure.



Colorless oil; Rf value on TLC 0.43 (hexane : AcOEt = 5 : 1).

(*R*)-**111** :  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +10.3$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

(*S*)-**111** :  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -13.5$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05–8.02 (m, 2H), 7.58–7.54 (m, 1H), 7.46–7.42 (m, 2H), 4.49 (dt, *J* = 11.2, 6.0 Hz, 1H), 4.39 (ddd, *J* = 11.2, 8.0, 5.6 Hz, 1H), 4.31–4.24 (m, 1H), 4.12 (dd, *J* = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 8.0, 7.2 Hz, 1H), 2.12–1.98 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.4, 133.0, 130.1, 129.5, 128.4, 108.9, 73.3, 69.4, 61.9, 33.0, 26.9, 25.7.

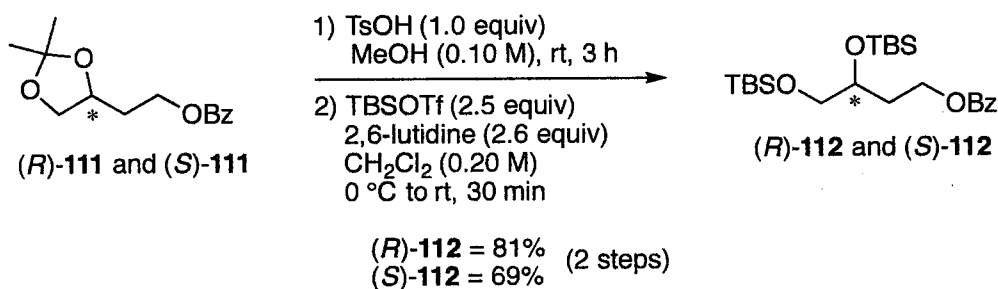
IR (neat) 2986, 2937, 2877, 1721, 1602, 1584, 1453, 1379, 1371, 1315, 1277, 1216, 1176, 1159, 1112, 1070, 1026, 990 cm<sup>-1</sup>.

(*R*)-**111**: HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 251.1283, found 251.1288.

(*S*)-**111** : HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 251.1283, found 251.1288.

**(*R*)-3,4-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)butyl benzoate (*R*)-112**

**(*S*)-3,4-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)butyl benzoate (*S*)-112**



To a stirred solution of (*R*)-111 (100 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (4.0 mL, 0.10 M) at room temperature was added TsOH·H<sub>2</sub>O (76.1 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv). After the mixture was stirred for 3 h at room temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (5.0 mL). The resulting mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub> (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 x 20 mL) and brine (2 x 20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. To a stirred solution of the above crude product in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL, 0.20 M) at 0 °C was added 2,6-lutidine (0.121 mL, 1.04 mmol, 2.6 equiv) and TBSOTf (0.230 mL, 1.00 mmol, 2.5 equiv) under a N<sub>2</sub> atmosphere. After the mixture was stirred for 30 min at room temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (3.0 mL). The resulting mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub> (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 x 20 mL) and brine (2 x 20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane : AcOEt = 50 : 1) to give (*R*)-112 (142 mg, 0.324 mmol, 81% yield) as colorless oil.

The (*S*)-112 (121 mg, 0.276 mmol, 69% yield, colorless oil) was prepared according to the above procedure.

Colorless oil; R<sub>f</sub> value on TLC 0.53 (hexane : AcOEt = 20 : 1).

(*R*)-112 : [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> +22.4 (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

(*S*)-112 : [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> -20.6 (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06–8.03 (m, 2H), 7.58–7.53 (m, 1H), 7.46–7.41 (m, 2H), 4.47 (ddd, *J* = 11.2, 6.4, 5.6 Hz, 1H), 4.38 (ddd, *J* = 11.2, 8.0, 6.0 Hz, 1H), 3.92–

3.86 (m, 1H), 3.62 (dd,  $J = 10.0, 5.2$  Hz, 1H), 3.48 (dd,  $J = 10.0, 6.4$  Hz, 1H), 2.14–2.05 (m, 1H), 1.86–1.77 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.5, 132.8, 130.5, 129.5, 128.3, 70.1, 67.5, 61.8, 33.5, 25.9, 25.8, 18.3, 18.1.

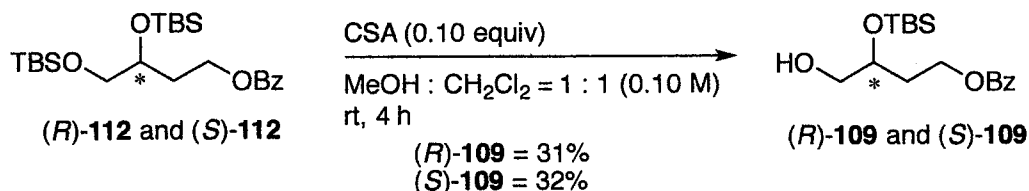
IR (neat) 2955, 2929, 2899, 2885, 2857, 1724, 1603, 1585, 1472, 1462, 1388, 1361, 1314, 1274, 1256, 1176, 1109, 1070, 1051, 1026, 1005, 939  $\text{cm}^{-1}$ .

(*R*)-**112** : HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{NaO}_4\text{Si}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  461.2519, found 461.2513.

(*S*)-**112** : HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{NaO}_4\text{Si}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  461.2519, found 461.2506.

**(*R*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxybutyl benzoate (*R*)-109**

**(*S*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxybutyl benzoate (*S*)-109**



To a stirred solution of (*R*)-112 (50.0 mg, 0.114 mmol, 1.0 equiv) in MeOH and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 : 1, 1.1 mL, 0.10 M) at room temperature was added 10-camphorsulfonic acid (2.65 mg, 0.0114 mmol, 0.10 equiv). After the mixture was stirred for 4 h at room temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (1.0 mL). The resulting mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub> (3 x 5.0 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 x 10 mL) and brine (2 x 10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane : AcOEt = 8 : 1) to give (*R*)-109 (11.5 mg, 0.0354 mmol, 31% yield) as colorless oil.

The (*S*)-109 (11.8 mg, 0.0364 mmol, 32% yield, colorless oil) was prepared according to the above procedure.

Colorless oil; R<sub>f</sub> value on TLC 0.30 (hexane : AcOEt = 5 : 1).

(*R*)-109 : [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> +15.0 (*c* 0.58, CHCl<sub>3</sub>).

(*S*)-109 : [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> -17.2 (*c* 0.59, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.05–8.02 (m, 2H), 7.59–7.54 (m, 1H), 7.47–7.42 (m, 2H), 4.45 (dt, *J* = 11.2, 6.0 Hz, 1H), 4.35 (ddd, *J* = 11.2, 6.8, 6.4 Hz, 1H), 4.03–3.98 (m, 1H), 3.68–3.65 (m, 1H), 3.58–3.53 (m, 1H), 2.06–1.93 (m, 2H), 1.87 (br s, 1H, -OH), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.10 (s, 3H)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.5, 132.9, 130.2, 129.5, 128.4, 69.8, 66.4, 61.6, 32.9, 25.8, 18.0, -4.5, -4.8

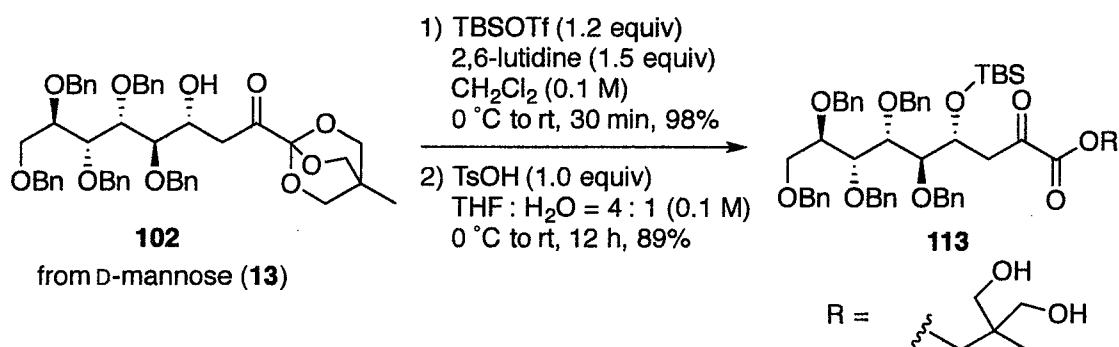
IR (neat) 3500, 2955, 2929, 2885, 2857, 1722, 1602, 1585, 1471, 1462, 1453, 1388, 1361, 1315, 1276, 1258, 1176, 1113, 1070, 1048, 1026, 1005, 937 cm<sup>-1</sup>

(*R*)-109 : HRMS (ESI) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>NaO<sub>4</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup> 347.1655, found 347.1655.

(*S*)-109 : HRMS (ESI) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>NaO<sub>4</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup> 347.1655, found 347.1651.

## The representative synthetic route of alcohol 109 from the aldol adduct 102

### 3-Hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*R*)-5,6,7,8,9-pentakis(benzyloxy)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-oxononanoate 113



To a stirred solution of **102** (800 mg, 0.996 mmol, 1.0 equiv) and 2,6-lutidine (0.160 mL, 1.49 mmol, 1.5 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL, 0.10 M) at 0 °C was added dropwise TBSOTf (0.275 mL, 1.20 mmol, 1.2 equiv) under a N<sub>2</sub> atmosphere. After the mixture was stirred for 30 min at room temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (10 mL). The resulting mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub> (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 x 100 mL) and brine (2 x 100 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane : AcOEt = 8 : 1) to give TBS ether (895 mg, 0.976 mmol, 98% yield) as colorless oil.

Colorless oil; R<sub>f</sub> value on TLC 0.55 (hexane : AcOEt = 2 : 1); [α]<sub>D</sub><sup>27</sup> +3.20 (*c* 1.5, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35–7.19 (m, 25H), 4.96 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 6.8, 4.4 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.13–4.09 (m, 1H), 3.96–3.88 (m, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.80 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 10.4, 4.8 Hz, 1H), 3.12 (dd, *J* = 18.8, 6.8 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 18.8, 4.4 Hz, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.81 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.02 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.0, 138.9, 138.8, 138.7, 138.6, 138.4, 128.3, 128.21, 128.15, 128.143, 128.141, 128.07, 127.9, 127.7, 127.51, 127.48, 127.45, 127.34, 127.28, 127.20, 127.16, 103.4, 82.6, 78.9, 78.42, 78.41, 77.2, 73.9, 73.6, 73.2, 72.9, 72.7, 71.5, 69.7, 68.4, 40.8, 30.8, 25.9, 18.0, 14.2.

IR (neat) 3083, 3062, 3030, 2950, 2928, 2881, 2854, 1750, 1496, 1454, 1395, 1348, 1333, 1305, 1254, 1097, 1073, 1027, 1001  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{55}\text{H}_{68}\text{NaO}_{10}\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  939.4479, found 939.4474.

A solution of obtained product (865 mg, 0.943 mmol, 1.0 equiv) in THF and  $\text{H}_2\text{O}$  (4 : 1, 9.4 mL, 0.10 M) was added  $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (179 mg, 0.943 mmol, 1.0 equiv) at 0  $^\circ\text{C}$ , and stirred for 12 h at room temperature. The reaction was quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL). The resulting mixture was extracted with  $\text{AcOEt}$  (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 100 mL) and brine (2 x 100 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane :  $\text{AcOEt}$  = 4 : 1) to give **113** (782 mg, 0.836 mmol, 89% yield) as colorless oil.

Colorless oil;  $R_f$  value on TLC 0.51 (hexane :  $\text{AcOEt}$  = 1 : 1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +5.54$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

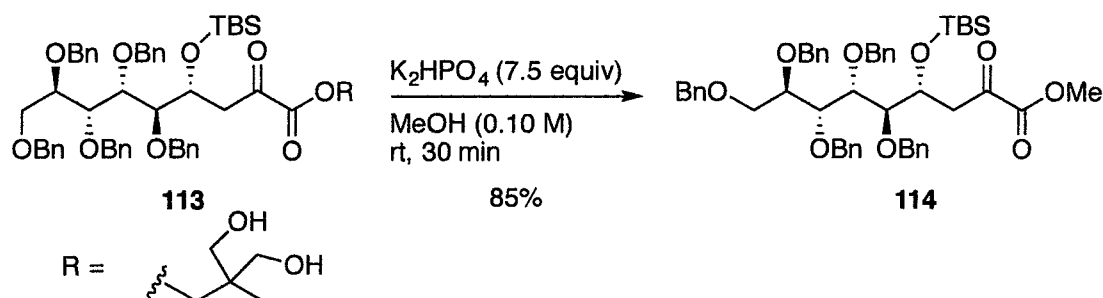
$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35–7.21 (m, 25H), 4.81 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 4.77–4.74 (m, 1H), 4.74 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.62 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 4.52 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 4.50 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.33 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 4.16 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 4.11–4.08 (m, 1H), 4.09 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 3.94–3.84 (m, 3H), 3.77 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 3.72 (dd,  $J$  = 10.8, 4.8 Hz, 1H), 3.49–3.40 (m, 4H), 3.26 (dd,  $J$  = 16.4, 6.8 Hz, 1H), 2.99 (dd,  $J$  = 16.4, 5.2 Hz, 1H), 2.35 (br s, 2H,  $-\text{OH}$ ), 0.86 (s, 9H), 0.74 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.03 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  191.8, 161.2, 138.7, 138.5, 138.4, 138.3, 138.2, 128.4, 128.3, 128.24, 128.23, 127.8, 127.7, 127.60, 127.58, 127.52, 127.48, 127.45, 127.41, 127.36, 82.5, 78.8, 78.7, 78.6, 74.2, 73.8, 73.3, 72.9, 71.6, 70.3, 69.2, 68.5, 67.5, 67.4, 42.7, 40.5, 29.7, 25.8, 17.9, 16.7.

IR (neat) 3512, 3088, 3067, 3027, 2950, 2927, 2884, 2857, 1726, 1500, 1454, 1389, 1365, 1324, 1256, 1106, 1002  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{55}\text{H}_{70}\text{NaO}_{11}\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  957.4585, found 957.4572.

**Methyl(5*R*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*)-6,7,8,9,10-pentakis(benzyloxy)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,3-dioxodecanoate **114****



To a stirred solution of **113** (753 mg, 0.805 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (8.1 mL, 0.10 M) at room temperature was added  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (1.05 g, 6.04 mmol, 7.5 equiv). After the mixture was stirred for 30 min, the reaction was quenched with  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL). The resulting mixture was extracted with  $\text{CHCl}_3$  (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 100 mL) and brine (2 x 100 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane : AcOEt = 20 : 1) to give **114** (577 mg, 0.681 mmol, 85% yield) as colorless oil.

Colorless oil; Rf value on TLC 0.82 (hexane : AcOEt = 2 : 1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +8.04$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35–7.22 (m, 25H), 4.83 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.77–4.72 (m, 1H), 4.75 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.68–4.61 (m, 3H), 4.57 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.54 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.52 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.33 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.11 (dd,  $J = 6.0, 3.6$  Hz, 1H), 3.96–3.89 (m, 2H), 3.84 (dd,  $J = 7.6, 3.6$  Hz, 1H), 3.78 (dd,  $J = 7.6, 2.0$  Hz, 1H), 3.73 (dd,  $J = 10.4, 4.4$  Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.29 (dd,  $J = 16.8, 7.6$  Hz, 1H), 2.96 (dd,  $J = 16.8, 4.8$  Hz, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.02 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.0, 161.2, 138.9, 138.6, 138.4, 138.32, 138.29, 128.32, 128.25, 128.23, 128.19, 128.18, 127.8, 127.7, 127.6, 127.53, 127.52, 127.51, 127.41, 127.38, 127.34, 127.30, 82.7, 78.9, 78.8, 78.7, 74.2, 73.8, 73.3, 73.1, 71.6, 70.1, 69.5, 52.7, 42.8, 25.8, 17.9.

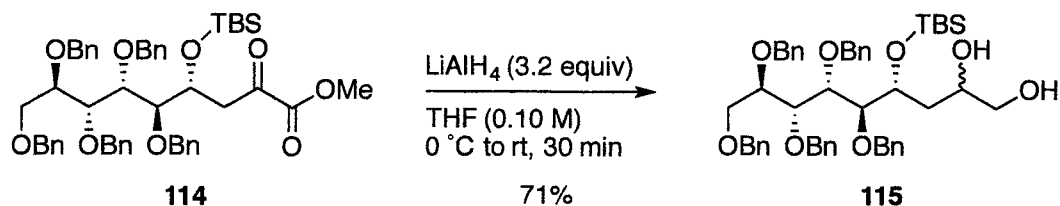
IR (neat) 3092, 3067, 3030, 2955, 2927, 2856, 1730, 1496, 1454, 1253, 1206, 1092,

1076, 1028  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{51}\text{H}_{62}\text{NaO}_9\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  869.4061, found 869.4059.



**(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*R*)-5,6,7,8,9-Pentakis(benzyloxy)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)nonane-1,2-diol **115****



To a stirred solution of **114** (546 mg, 0.645 mmol, 1.0 equiv) in THF (6.5 mL, 0.10 M) at 0 °C was added portionwise LiAlH<sub>4</sub> (78.2 mg, 2.06 mmol, 3.2 equiv). After the mixture was stirred for 30 min under a N<sub>2</sub> atmosphere, the reaction was quenched by the addition of H<sub>2</sub>O (50 μL), 15% aqueous NaOH (50 μL) and H<sub>2</sub>O (0.15 mL). The resulting mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O and filtered through a Celite pad<sup>®</sup> by rinsing with Et<sub>2</sub>O. The obtained filtrate was washed with H<sub>2</sub>O (2 x 100 mL) and brine (2 x 100 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane : AcOEt = 6 : 1) to give **115** (378 mg, 0.460 mmol, 71% yield, dr = 3 : 2) as colorless oil.

The following physical data were measured as a 3 : 2 mixture of diastereomers.

Colorless oil; R<sub>f</sub> value on TLC 0.44 (hexane : AcOEt = 2 : 1); [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> +10.2 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

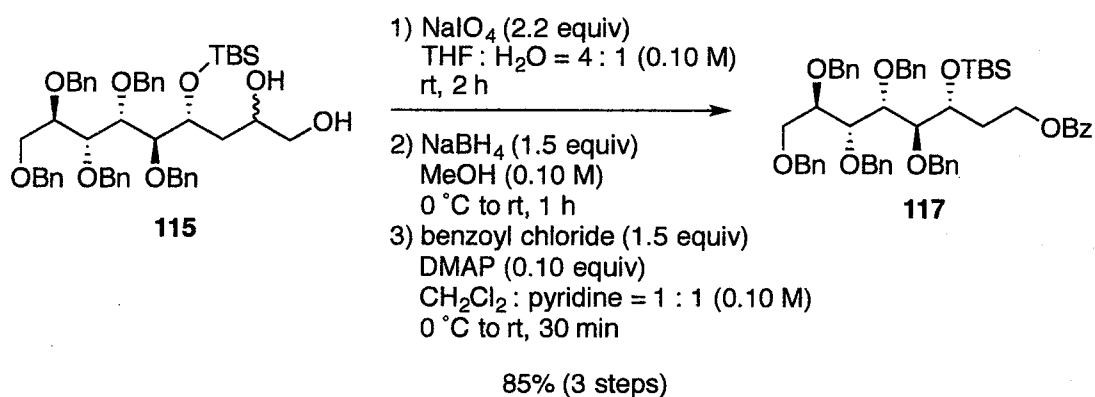
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34–7.19 (m, 25H x 2), 5.00 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.77–4.40 (m, 18H), 4.33–4.26 (m, 3H), 4.13–4.09 (m, 2H), 3.96–3.69 (m, 12H), 3.63 (br s, 1H), 3.55 (dd, *J* = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 3.37–3.31 (m, 2H), 2.40 (br s, 1H, -OH), 2.01 (br s, 1H, -OH), 1.83–1.71 (m, 2H), 1.64–1.57 (m, 1H), 1.44 (ddd, *J* = 14.8, 4.4, 2.0 Hz, 1H), 0.90 (s, 9H x 2), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.9, 138.74, 138.66, 138.55, 138.54, 138.4, 138.34, 138.25, 138.1, 128.34, 128.33, 128.30, 128.28, 128.24, 128.23, 128.22, 128.19, 127.8, 127.73, 127.66, 127.65, 127.64, 127.61, 127.56, 127.65, 127.53, 127.50, 127.48, 127.47, 127.44, 127.42, 127.38, 127.34, 127.32, 127.28, 82.9, 82.5, 78.9, 78.7, 78.6, 78.4, 78.22, 78.15, 77.2, 74.04, 73.97, 73.8, 73.68, 73.65, 73.31, 73.25, 73.23, 73.0, 71.53, 71.51, 70.5, 69.6, 69.4, 69.0, 68.9, 67.5, 66.9, 35.3, 34.6, 25.93, 25.83, 18.0, 17.8.

IR (neat) 3457, 3088, 3063, 3030, 2950, 2927, 2882, 2856, 1496, 1454, 1390, 1360, 1335, 1255, 1210, 1098, 1071, 1027, 906  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{50}\text{H}_{64}\text{NaO}_8\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  843.4268, found 843.4273.

**(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*)-4,5,6,7,8-Pentakis(benzyloxy)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)octyl benzoate **117****



To a stirred solution of **115** (378 mg, 0.460 mmol, 1.0 equiv) in THF and H<sub>2</sub>O (4 : 1, 4.6 mL, 0.10 M) at room temperature was added NaIO<sub>4</sub> (216 mg, 1.01 mmol, 2.2 equiv). After the mixture was stirred for 2 h, the reaction was quenched with H<sub>2</sub>O (10 mL). The resulting mixture was extracted with AcOEt (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 x 30 mL) and brine (2 x 30 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure.

To a stirred solution of the above crude product in MeOH (4.6 mL, 0.10 M) at 0 °C was added NaBH<sub>4</sub> (26.1 mg, 0.690 mmol, 1.5 equiv). After the mixture was stirred for 1 h at room temperature under a N<sub>2</sub> atmosphere, the reaction was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (5.0 mL). The resulting mixture was extracted with AcOEt (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 x 30 mL) and brine (2 x 30 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure.

To a stirred solution of the obtained crude product in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and pyridine (1 : 1, 4.6 mL, 0.10 M) at 0 °C were added DMAP (5.62 mg, 0.046 mmol, 0.10 equiv) and benzoyl chloride (80.1 μL, 0.690 mmol, 1.5 equiv) at 0 °C under a N<sub>2</sub> atmosphere. After the mixture was stirred for 30 min at room temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (5.0 mL). The resulting mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub> (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 x 30 mL) and brine (2 x 30 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane : AcOEt = 20 : 1) to give **117** (351 mg, 0.392 mmol, 85% yield) as colorless oil.

Colorless oil; Rf value on TLC 0.44 (hexane : AcOEt = 5 : 1);  $[\alpha]_D^{27} +8.81$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

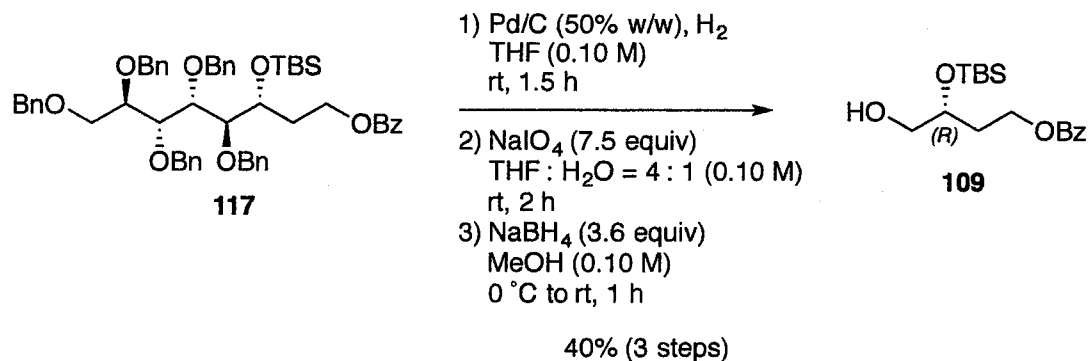
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.91–7.88 (m, 2H), 7.47–7.43 (m, 1H), 7.31–7.16 (m, 27H), 5.02 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.54 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.50–4.42 (m, 4H), 4.36 (dd, *J* = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.31–4.25 (m, 1H), 4.14 (d, *J* = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 3.93–3.87 (m, 3H), 3.78 (dd, *J* = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 2.16–2.08 (m, 1H), 2.06–1.98 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), –0.03 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.5, 138.9, 138.8, 138.7, 138.5, 138.4, 132.7, 130.2, 129.4, 128.30, 128.27, 128.26, 128.24, 128.21, 128.20, 127.7, 127.51, 127.48, 127.38, 127.29, 127.27, 127.1, 82.6, 78.8, 78.4, 73.69, 73.67, 73.4, 73.2, 71.5, 70.3, 69.5, 62.3, 30.7, 25.9, 18.0.

IR (neat) 3088, 3067, 3030, 2953, 2931, 2886, 2857, 1719, 1599, 1584, 1496, 1453, 1389, 1363, 1314, 1274, 1111, 1028, 1002 cm<sup>–1</sup>.

HRMS (ESI) calcd for C<sub>56</sub>H<sub>66</sub>NaO<sub>8</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup> 917.4425, found 917.4433.

**(*R*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxybutyl benzoate 109**



A mixture of **117** (330 mg, 0.369 mmol, 1.0 equiv) and wet-type Pd-C (10% on carbon, 165 mg, 50% w/w) in THF (3.7 mL, 0.10 M) was strongly stirred for 1.5 h at room temperature under a H<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was filtered through a filter paper by rinsing with MeOH. The combined filtrate was concentrated under reduced pressure.

To a stirred solution of the above crude product in THF and H<sub>2</sub>O (4 : 1, 3.7 mL, 0.10 M) at room temperature was added NaIO<sub>4</sub> (592 mg, 2.77 mmol, 7.5 equiv). After the mixture was stirred for 2 h at room temperature, the reaction was quenched with H<sub>2</sub>O (10 mL). The resulting mixture was extracted with AcOEt (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 x 30 mL) and brine (2 x 30 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure.

To a stirred solution of the obtained crude product in MeOH (3.7 mL, 0.10 M) at 0 °C was added NaBH<sub>4</sub> (50.3 mg, 1.33 mmol, 3.6 equiv). After the mixture was stirred 1 h at room temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (5.0 mL). The resulting mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub> (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 x 30 mL) and brine (2 x 30 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane : AcOEt = 8 : 1) to give **109** (48.3 mg, 0.149 mmol, 40% yield) as colorless oil.

Colorless oil; R<sub>f</sub> value on TLC 0.30 (hexane : AcOEt = 5 : 1); [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> +12.5 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05–8.02 (m, 2H), 7.59–7.54 (m, 1H), 7.47–7.42 (m,

2H), 4.45 (dt,  $J = 11.2, 6.0$  Hz, 1H), 4.35 (ddd,  $J = 10.8, 6.8, 6.4$  Hz, 1H), 4.03–3.98 (m, 1H), 3.68–3.65 (m, 1H), 3.58–3.53 (m, 1H), 2.06–1.93 (m, 2H), 1.87 (br s, 1H, -OH), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.10 (s, 3H).

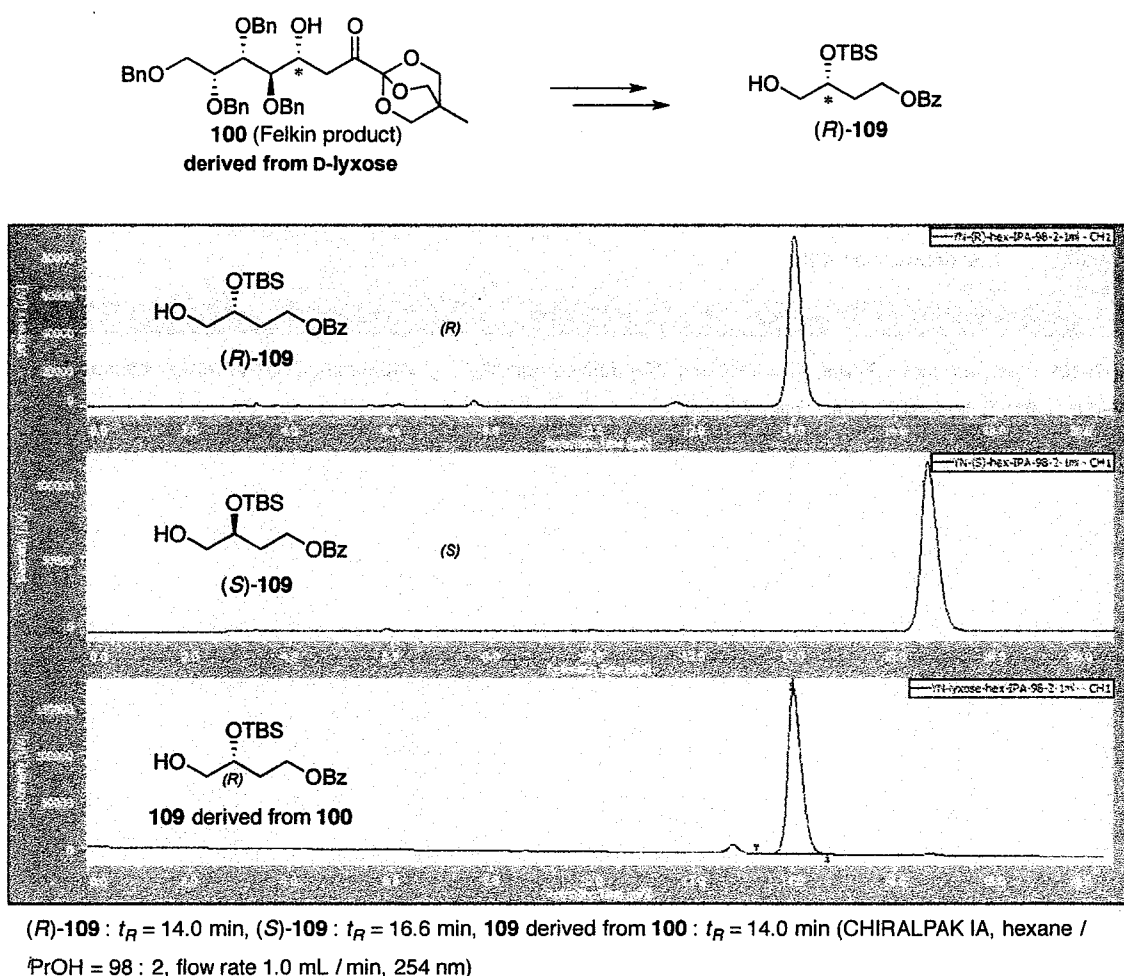
$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.5, 132.9, 130.2, 129.5, 128.4, 69.8, 66.4, 61.6, 32.9, 25.8, 18.0, -4.5, -4.8.

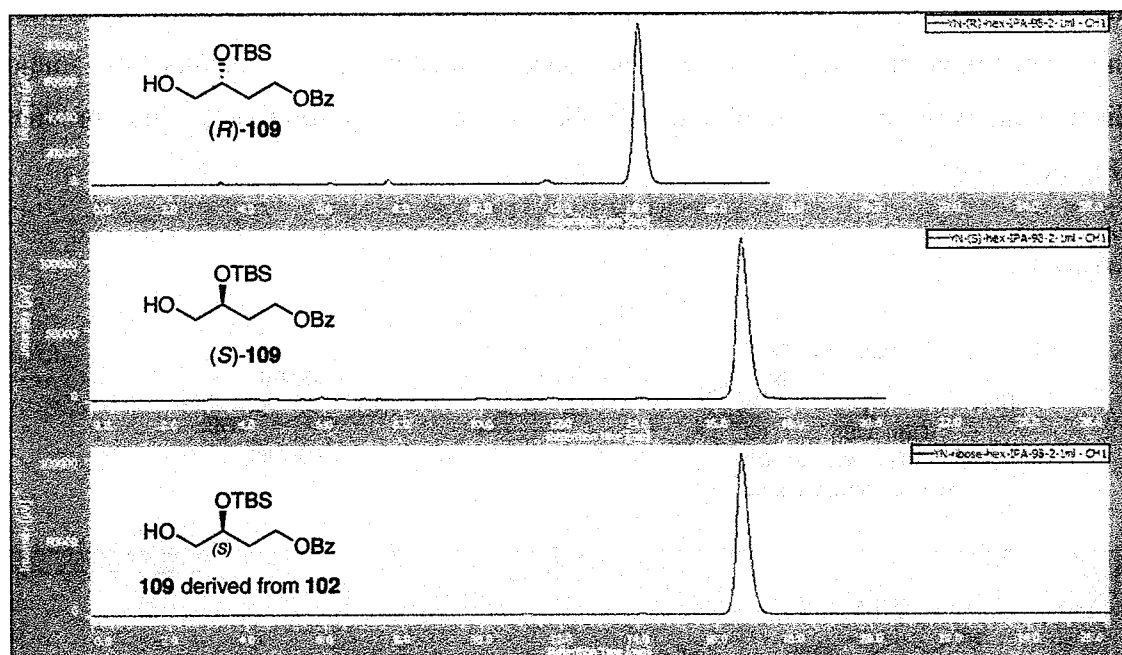
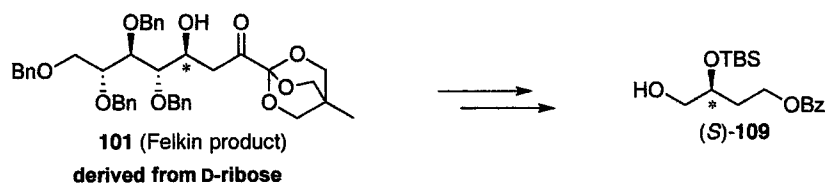
IR (neat) 3500, 3064, 3034, 2955, 2929, 2885, 2857, 1914, 1722, 1602, 1585, 1471, 1462, 1453, 1388, 1361, 1315, 1276, 1258, 1176, 1113, 1070, 1048, 1026, 1005, 937  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NaO}_4\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  347.1655, found 347.1648.

By the comparison of the optical rotation and chiral HPLC data between the alcohol **109** derived from the aldol adduct **102** and authentic samples (*R*)-**109** and (*S*)-**109** from commercially available (*R*)-**110**, (*S*)-**110**, the stereochemistry of the alcohol **109** derived from the aldol adduct **102** was determined as a (*R*) configuration (Felkin product). Other aldol adducts **100**, **101** and **103**, **104** were also converted to alcohol **109** and determined the stereochemistry according to the above method. As a results, the major diastereomers in the all aldol reactions had 4,5-*anti* configuration (Felkin product) (Figure S-1-4).

Figure S-1

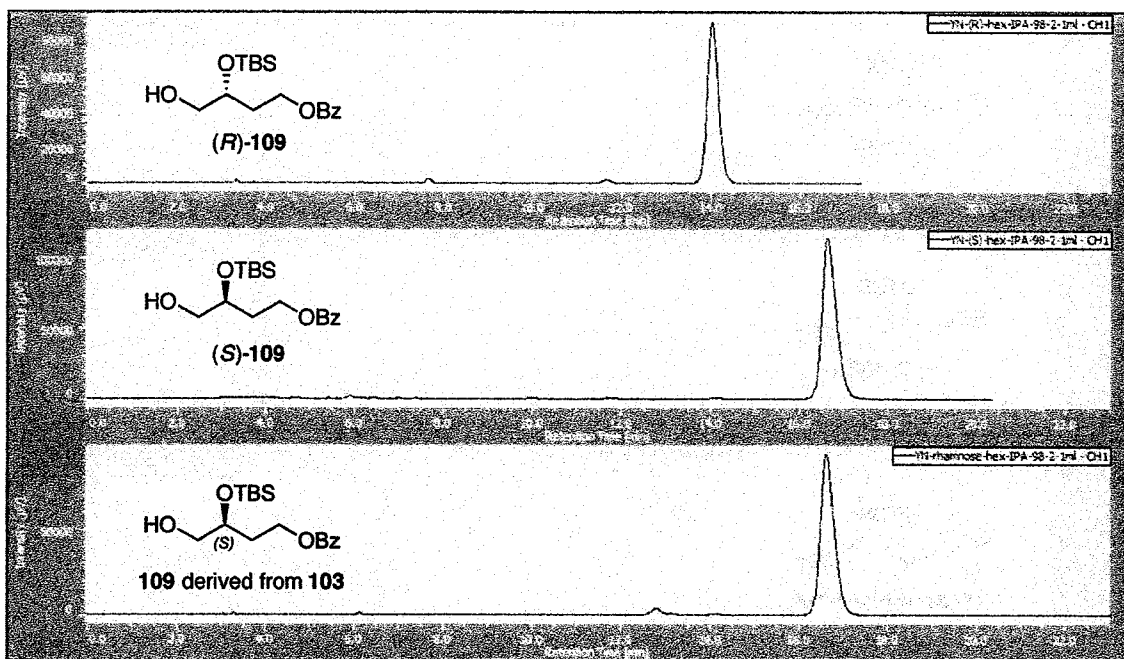
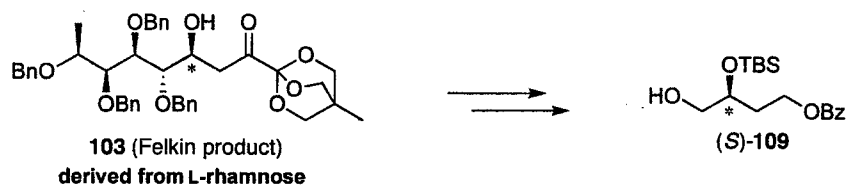




**(R)-109** :  $t_R = 14.0$  min, **(S)-109** :  $t_R = 16.6$  min, **109 derived from 101** :  $t_R = 16.6$  min (CHIRALPAK IA, hexane /  $i$ -PrOH = 98 : 2, flow rate 1.0 mL / min, 254 nm)

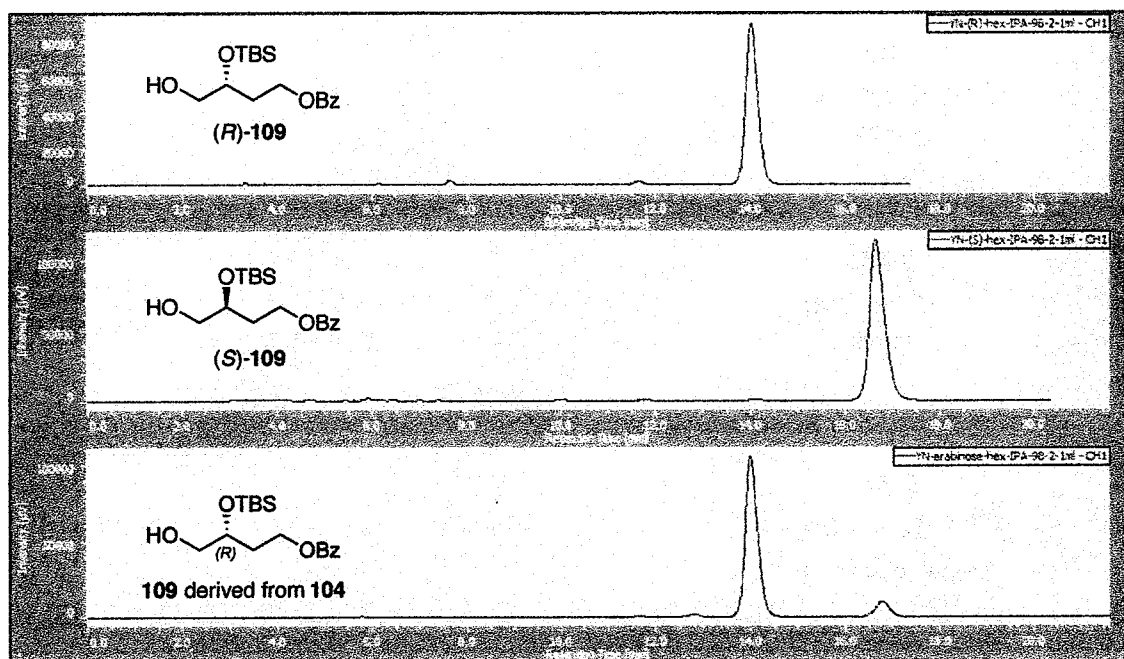
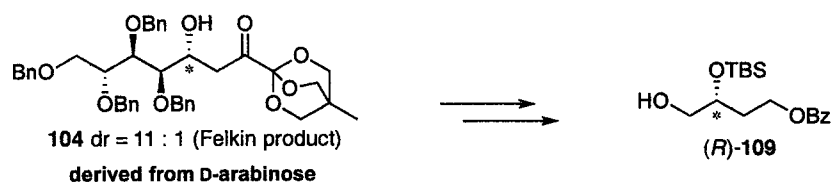


Figure S-3



*(R)*-109 :  $t_R$  = 14.0 min, *(S)*-109 :  $t_R$  = 16.6 min, 109 derived from 103 :  $t_R$  = 16.6 min (CHIRALPAK IA, hexane /  $i$ -PrOH = 98 : 2, flow rate 1.0 mL / min, 254 nm)

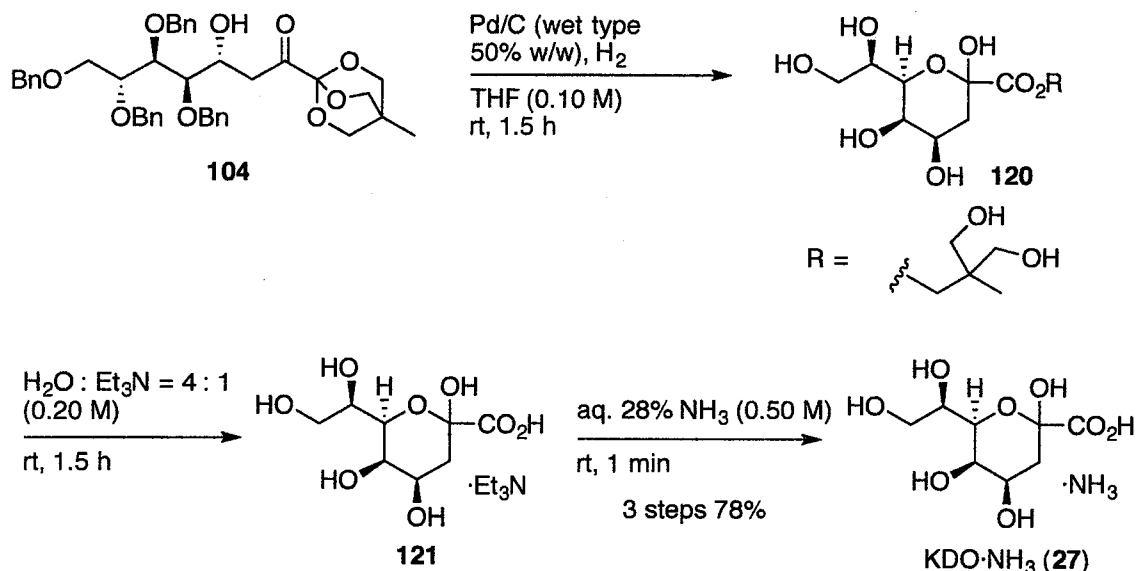
Figure S-4



**(R)-109** :  $t_R$  = 14.0 min, **(S)-109** :  $t_R$  = 16.6 min, **109 derived from 104** :  $t_R$  = 14.0 min (CHIRALPAK IA, hexane /  $i$ -PrOH = 98 : 2, flow rate 1.0 mL / min, 254 nm)

## Synthesis of KDO·NH<sub>3</sub> (27)

(4*R*,5*R*,6*R*)-6-((*R*)-1,2-Dihydroxyethyl)-2,4,5-trihydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-carboxylic acid, ammonia salt **27**<sup>23b, 33-35</sup>



A mixture of **104** (340 mg, 0.498 mmol, 1.0 equiv) and wet-type Pd-C (10% on carbon, 170 mg, 50% w/w) in THF (4.8 mL, 0.10 M) was strongly stirred for 1.5 h at room temperature under a H<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was filtered through a filter paper by rinsing with MeOH. The combined filtrate was concentrated under reduced pressure to give the crude product as colorless amorphous product.

A solution of the crude product in H<sub>2</sub>O and Et<sub>3</sub>N (4 : 1, 2.5 mL, 0.20 M) was stirred for 1.5 h at room temperature. After the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, the residue was passed through a column of silica gel (CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 30 : 1 then only MeOH) to remove 1,1,1-tris(hydroxymethyl)ethane. The obtained colorless amorphous product was used for the next reaction without further purification.

The obtained above product was treated with aqueous 28% NH<sub>3</sub> (0.96 mL, 0.50 M) for 1 min. After the mixture was evaporated under reduced pressure at room temperature to remove excess NH<sub>3</sub> as a gas, freeze drying of the aqueous solution afforded white solid. The obtained product was triturated with ethanol to give KDO·NH<sub>3</sub> (**27**) (92.4 mg, 0.388 mmol, 78% yield) as white solid.

The physical data of the synthesized compound **27** were good agreement with those reported in the references 25b (Mp, Rf value and  $^1\text{H}$ -NMR), 39 (specific optical rotation), 40 ( $^{13}\text{C}$ -NMR), and 41 (IR and Mass). The  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$ -NMR spectra of the synthesized compound **27** was also good agreement with those of the commercially available  $\text{KDO}\cdot\text{NH}_3$ .<sup>d</sup>

White solid; Mp 122–123 °C; Rf value on TLC 0.56 (MeOH :  $\text{CHCl}_3$  :  $\text{H}_2\text{O}$  = 10 : 10 : 3);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +35.7$  ( $c$  1.0,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

Mixture of  $\alpha$ -pyranose form, furanose form and lactone form<sup>3</sup>;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  4.53–4.43 (m), 4.06–3.99 (m), 3.89–3.57 (m), 1.96<sup>e</sup> (dd,  $J$  = 12.8, 12.0 Hz, 1H), 1.86<sup>e</sup> (ddd,  $J$  = 12.8, 5.6, 1.2 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  177.5, 176.9, 176.7, 175.4, 104.2, 103.0, 97.3, 96.4, 85.5, 85.0, 73.6, 72.5, 71.54, 71.49, 71.1, 70.9, 70.7, 69.8, 69.2, 69.0, 67.6, 66.6, 66.2, 65.3, 63.8, 63.0, 62.93, 62.85, 44.6, 43.5, 35.1, 33.6.

IR (KBr) 3386, 2944, 1605, 1400, 1214, 1137, 1078, 1041, 1004  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB, thioglycerol and glycerol) calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{NO}_8$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  256.1032, found 256.1021.

---

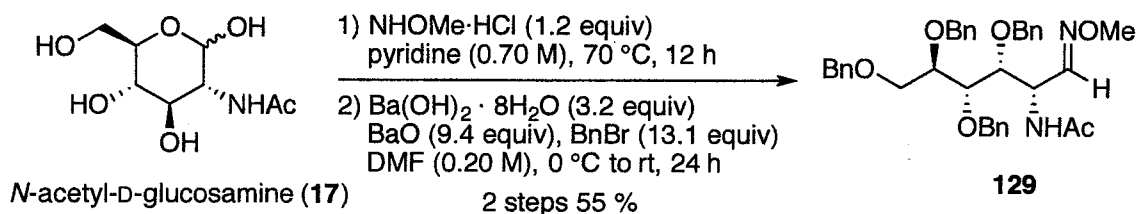
<sup>d</sup> Purchased from Sigma-Aldorich Co.

<sup>e</sup> C-3 protons for  $\alpha$ -pyranose form.

## 第2章に関する実験

### Preparation of the $\alpha$ -amino aldehydes

#### *N*-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4,5,6-Tetrakis(benzyloxy)-1-(methoxyimino)hexan-2-yl)acetamide **129**



A solution of *N*-acetyl-D-glucosamine (**17**) (1.00 g, 4.52 mmol, 1.0 equiv) and *O*-methylhydroxylamine hydrochloride (453 mg, 5.42 mmol, 1.2 equiv) in pyridine (6.5 mL, 0.70 M) was stirred for 12 h at 70 °C under a N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give colorless oil.

To a stirred solution of the above crude product in DMF (23 mL, 0.20 M) at 0 °C were successively added BnBr (7.01 mL, 59.2 mmol, 13.1 equiv), BaO (6.52 g, 42.5 mmol, 9.4 equiv) and Ba(OH)<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O (4.57 g, 14.5 mmol, 3.2 equiv). After stirred for 6 h at 0 °C and for 18 h at room temperature under a N<sub>2</sub> atmosphere, the mixture was filtered through a Celite pad<sup>®</sup> by rinsing with CHCl<sub>3</sub>. After the filtrate was concentrated under reduced pressure, the resulting residue was dissolved in AcOEt (100 mL) and washed with H<sub>2</sub>O (2 x 100 mL) and brine (2 x 100 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane : AcOEt = 6 : 1) to give **129** (1.51 g, 2.47 mmol, 55% in 2 steps) as pale yellow oil.

Pale yellow oil; R<sub>f</sub> value on TLC 0.46 (hexane : AcOEt = 2 : 1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> -10.5 (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36–7.24 (m, 21H), 6.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, -NH), 4.91 (ddd, *J* = 8.4, 4.0, 2.8 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 6.0,

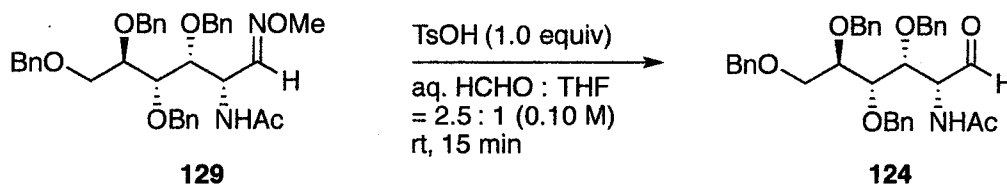
2.8 Hz, 1H), 3.91–3.84 (m, 2H), 3.82–3.79 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71–3.66 (m, 1H), 1.92 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.8, 147.9, 138.5, 138.4, 138.1, 138.0, 128.4, 128.33, 128.31, 128.28, 128.22, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.51, 127.47, 79.7, 78.7, 78.6, 74.5, 74.1, 73.4, 72.1, 68.9, 61.6, 49.9, 23.2.

IR (neat) 3296, 3086, 3062, 3030, 3004, 2935, 2899, 2867, 1673, 1663, 1497, 1454, 1370, 1208, 1090, 1067, 1028  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{NaO}_6$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  633.2941, found 633.2953.

***N*-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4,5,6-Tetrakis(benzyloxy)-1-oxohexan-2-yl)acetamide **124****

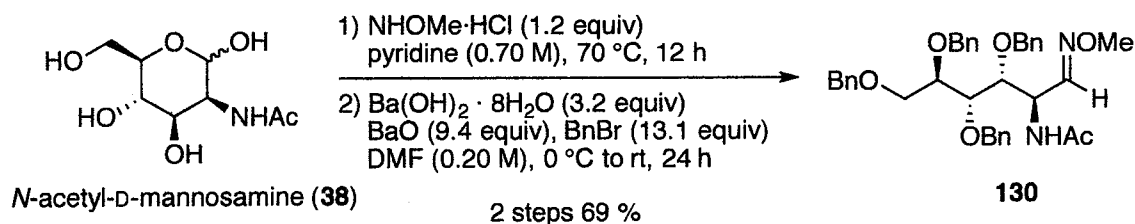


To a stirred solution of **129** (500 mg, 0.819 mmol, 1.0 equiv) in THF and 36-38% aqueous HCHO (2.5 : 1, 8.2 mL, 0.10 M) at room temperature was added TsOH·H<sub>2</sub>O (156 mg, 0.819 mmol, 1.0 equiv). The progress of the reaction was checked by TLC analysis ever 5 min.<sup>a</sup> After the mixture was stirred for 15 min at room temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>. The resulting mixture was extracted with AcOEt (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 x 50 mL) and brine (2 x 50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was passed through a short column of silica gel using an eluent (hexane : AcOEt = 1 : 1). The obtained product **124** (493 mg, pale yellow oil) was used for the next reaction without further purification.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Partial decompositions of *N*-acetylaldehydes **124** and **127** were observed at the prolonged reaction time.

<sup>b</sup> *N*-Acetylaldehydes **124** and **127** were slightly unstable on silica gel.

***N*-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,*Z*)-3,4,5,6-Tetrakis(benzyloxy)-1-(methoxyimino)hexan-2-yl)acetamide **130****



A solution of *N*-acetyl-D-mannosamine **38** (1.00 g, 4.52 mmol, 1.0 equiv) and *O*-methylhydroxylamine hydrochloride (453 mg, 5.42 mmol, 1.2 equiv) in pyridine (6.5 mL, 0.70 M) was stirred for 12 h at 70 °C under a N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give colorless oil.

To a stirred solution of the above crude product in DMF (23 mL, 0.20 M) at 0 °C were successively added BnBr (7.01 mL, 59.2 mmol, 13.1 equiv), BaO (6.52 g, 42.5 mmol, 9.4 equiv) and Ba(OH)<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O (4.57 g, 14.5 mmol, 3.2 equiv). After stirred at 0 °C for 6 h and then at room temperature for 18 h under a N<sub>2</sub> atmosphere, the mixture was filtered through a Celite pad<sup>®</sup> by rinsing with CHCl<sub>3</sub>. After the filtrate was concentrated under reduced pressure, the resulting residue was dissolved in AcOEt (100 mL) and washed with H<sub>2</sub>O (2 x 100 mL) and brine (2 x 100 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane : AcOEt = 6 : 1) to give **130** (1.91 g, 3.13 mmol, 69% in 2 steps) as pale yellow oil.

Pale yellow oil; R<sub>f</sub> value on TLC 0.32 (hexane : AcOEt = 2 : 1); [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> +3.23 (*c* 0.50, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35–7.22 (m, 21H), 6.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, -NH), 5.02 (dt, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.51 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 3.94–3.90 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.75–3.70 (m, 1H), 1.66 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.7, 147.4, 138.4, 138.2, 137.9, 137.8, 128.49, 128.47, 128.36, 128.34, 128.29, 128.23, 128.0, 127.9, 127.71, 127.70, 127.61, 127.58, 80.1,

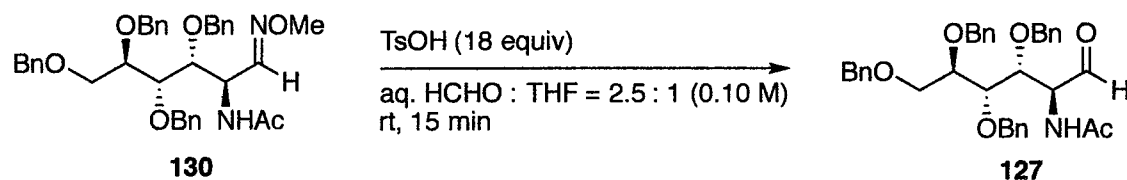


79.0, 74.3, 73.4, 72.9, 72.3, 69.1, 61.8, 49.5, 23.0.

IR (neat) 3288, 3086, 3063, 3030, 3004, 2938, 2901, 2869, 2817, 1676, 1661, 1497, 1454, 1370, 1305, 1210, 1103, 1069, 1043, 1027, 907  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{NaO}_6$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  633.2941, found 633.2934.

***N*-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4,5,6-Tetrakis(benzyloxy)-1-oxohexan-2-yl)acetamide 127**

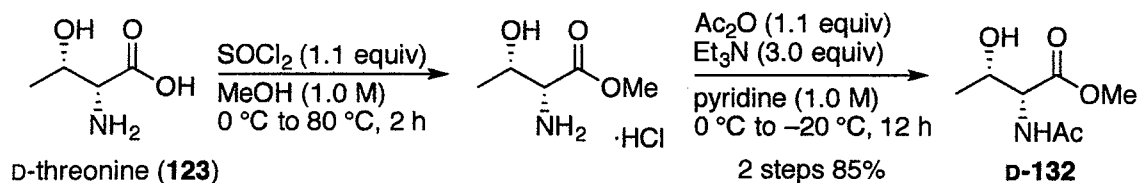


To a stirred solution of **130** (600 mg, 0.982 mmol, 1.0 equiv) in THF and 36-38% aqueous HCHO (2.5 : 1, 9.8 mL, 0.10 M) at room temperature was added TsOH·H<sub>2</sub>O (3.37 g, 17.7 mmol, 18 equiv). The progress of the reaction was checked by TLC analysis ever 5 min.<sup>a</sup> After the mixture was stirred for 15 min at room temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and the resulting mixture was extracted with AcOEt (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 x 50 mL) and brine (2 x 50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was passed through a short column of silica gel using as an eluent (hexane : AcOEt = 1 : 1). The obtained product **127** (593 mg, pale yellow oil) was used for next reaction without further purification.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Partial decompositions of *N*-acetylaldehydes **124** and **127** were observed at the prolonged reaction time.

<sup>b</sup> *N*-Acetylaldehydes **124** and **127** were slightly unstable on silica gel.

### Methyl *N*-acetyl-D-threoninate **D-132**



$\text{SOCl}_2$  (6.67 mL, 92.3 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise to anhydrous MeOH (84 mL, 1.0 M) at 0 °C under a  $\text{N}_2$  atmosphere. The solution was stirred at 0 °C for 30 min and then D-threonine (**123**) (10.0 g, 83.9 mmol, 1.0 equiv) was added portionwise. The reaction mixture was warmed up to 80 °C and stirred for 2 h. The solvent was removed under reduced pressure to give colorless oil. The crude product was dissolved in pyridine (84 mL, 1.0 M), and  $\text{Et}_3\text{N}$  (35.1 mL, 252 mmol, 3.0 equiv) was added at 0 °C. After the mixture was stirred for 30 min at 0 °C,  $\text{Ac}_2\text{O}$  (8.72 mL, 92.3 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise at -20 °C and the resulting mixture was furthermore stirred for 12 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was passed through a silica gel pad by rinsing with  $\text{AcOEt}$ . The filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography ( $\text{CHCl}_3$  : MeOH = 50 : 1) to give **D-132** (13.7 g, 78.2 mmol, 85% yield in 2 steps) as white solid.

White solid; Mp 98–102 °C; Rf value on TLC 0.65 ( $\text{CHCl}_3$  : MeOH = 10 : 1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} - 0.32$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

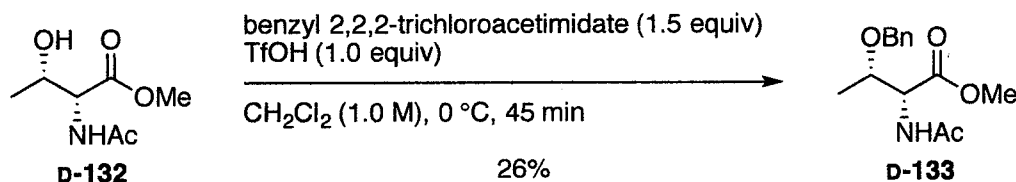
$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.39 (br d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H, -NH), 4.59 (dd,  $J$  = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.33 (qd,  $J$  = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.22 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.6, 171.0, 67.8, 57.4, 52.5, 22.9, 19.9.

IR (KBr) 3290, 3191, 3077, 2980, 2959, 2934, 2847, 2749, 1750, 1647, 1543, 1457, 1433, 1377, 1309, 1252, 1213, 1155, 1115, 1079, 1035, 989  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NNaO}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  198.0742, found 198.0753.

### Methyl *N*-acetyl-*O*-benzyl-*D*-threoninate **D-133**



To stirred a solution of **D-132** (8.00 g, 45.7 mmol, 1.0 equiv) and benzyl 2,2,2-trichloroacetimidate (12.7 mL, 68.6 mmol, 1.5 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (46 mL, 1.0 M) at 0 °C was added dropwise TfOH (4.04 mL, 45.7 mmol, 1.0 equiv) under a N<sub>2</sub> atmosphere. After the reaction mixture was stirred for 45 min at 0 °C, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>. The resulting mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub> (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 x 50 mL) and brine (2 x 50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane : AcOEt = 1 : 2) to give **D-133** (3.10 g, 11.7 mmol, 26% yield) as colorless oil.

Colorless oil; R<sub>f</sub> value on TLC 0.40 (hexane : AcOEt = 1 : 2); [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> -6.56 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

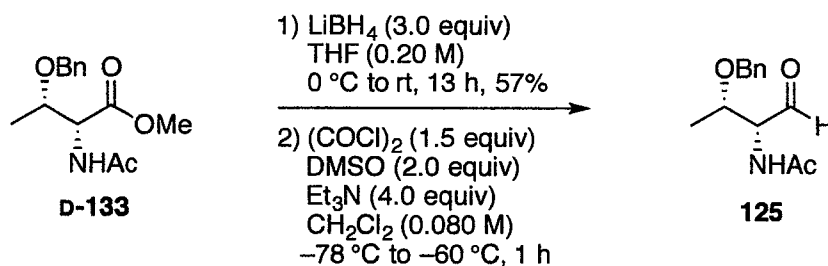
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36–7.24 (m, 5H), 6.19 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, -NH), 4.67 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.13 (qd, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.1, 170.5, 137.6, 128.3, 127.8, 127.7, 74.2, 70.8, 56.5, 52.2, 23.0, 16.1.

IR (neat) 3297, 3064, 3030, 2979, 2951, 2934, 2871, 1750, 1656, 1528, 1437, 1376, 1344, 1317, 1286, 1211, 1163, 1089, 1053 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 288.1212, found 288.1207.

***N*-((2*R*,3*S*)-3-(Benzyloxy)-1-oxobutan-2-yl)acetamide **125****



To a stirred solution of **D-133** (3.19 g, 12.0 mmol, 1.0 equiv) in THF (60 mL, 0.20 M) at 0 °C was added LiBH<sub>4</sub> (784 mg, 36.0 mmol, 3.0 equiv). After the reaction mixture was stirred for 13 h at room temperature under a N<sub>2</sub> atmosphere, the reaction was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl. The resulting mixture was extracted with AcOEt (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 x 50 mL) and brine (2 x 50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 50 : 1) to give alcohol (1.63 g, 6.87 mmol, 57% yield) as white solid.

White solid; Mp 97–99 °C; R<sub>f</sub> value on TLC 0.45 (CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 10 : 1); [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> +30.3 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39–7.29 (m, 5H), 6.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, -NH), 4.64 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.98–3.93 (m, 1H), 3.87 (qd, *J* = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 3.74 (dt, *J* = 11.2, 4.8 Hz, 1H), 3.64 (ddd, *J* = 11.2, 8.0, 5.6 Hz, 1H), 2.87–2.84 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.0, 137.8, 128.5, 128.0, 127.9, 74.3, 70.9, 64.0, 55.2, 23.2, 16.3.

IR (KBr) 3343, 3275, 3085, 3060, 3027, 3004, 2976, 2965, 2954, 2937, 2885, 2871, 2858, 1641, 1566, 1496, 1469, 1450, 1438, 1379, 1354, 1327, 1299, 1270, 1258, 1204, 1159, 1110, 1081, 1057, 1028, 1011, 980 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 260.1263, found 260.1256.

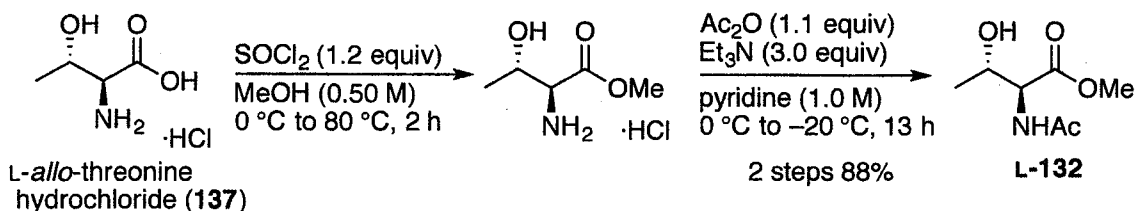
To a stirred solution of (COCl)<sub>2</sub> (0.216 mL, 2.52 mmol, 2.0 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL) at -78 °C was added dropwise a solution of DMSO (0.224 mL, 3.15 mmol, 2.5 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.6 mL) under a N<sub>2</sub> atmosphere. After the mixture was stirred at -78 °C for

15 min, a solution of obtained alcohol (300 mg, 1.26 mmol, 1.0 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.6 mL) was added dropwise. After the resulting mixture was stirred for 30 min at -78 °C, a solution of Et<sub>3</sub>N (0.877 mL, 6.30 mmol, 5.0 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.6 mL) was added dropwise at -78 °C, and then the mixture was warmed to -60 °C. After the reaction mixture was stirred for 1 h at -60 °C, the reaction was quenched with 20% aqueous KHSO<sub>4</sub> (10 mL). The resulting mixture was allowed to gently warm up to room temperature, and extracted with CHCl<sub>3</sub> (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 x 20 mL) and brine (2 x 20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was passed through a short column of silica gel (hexane : AcOEt = 1 : 1). The obtained product **125** (297 mg, pale yellow oil) was used for the next reaction without further purification.<sup>c</sup>

---

<sup>c</sup> *N*-Acetylaldehydes **125** and **128** were slightly unstable on silica gel.

### Methyl acetyl-L-*allo*-threoninate L-132



SOCl<sub>2</sub> (9.15 mL, 127 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise to anhydrous MeOH (212 mL, 0.50 M) at 0 °C under a N<sub>2</sub> atmosphere. The solution was stirred at 0 °C for 30 min and then L-*allo*-threonine hydrochloride **137**<sup>36</sup> (17.9 g, 106 mmol, 1.0 equiv) was added portionwise. The reaction mixture was warmed up to 80 °C and stirred for 2 h. The solvent was removed under reduced pressure to give colorless oil. The crude product was dissolved in pyridine (106 mL, 1.0 M), and Et<sub>3</sub>N (44.4 mL, 318 mmol, 3.0 equiv) was added at 0 °C. After the mixture was stirred for 30 min at 0 °C, Ac<sub>2</sub>O (11.0 mL, 117 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise at -20 °C and the resulting mixture was furthermore stirred for 13 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was passed through a silica gel pad by rinsing with AcOEt. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 50 : 1) to give **L-132** (16.3 g, 93.0 mmol, 88% yield) as colorless oil.

Colorless oil; R<sub>f</sub> value on TLC 0.42 (CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 10 : 1); [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> +44.9 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

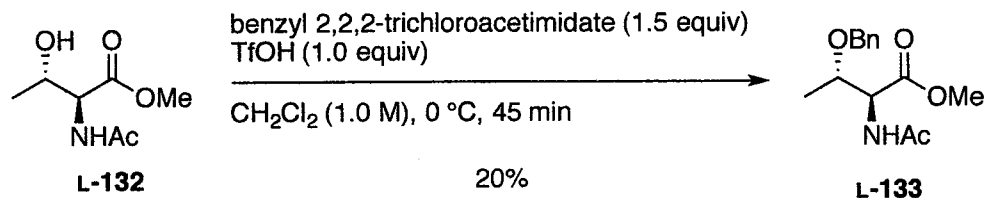
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.54 (br s, 1H, -NH), 4.69–4.66 (m, 1H), 4.19–4.13 (m, 1H), 3.78 (br d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 2.07 (br d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.2, 170.7, 68.7, 58.1, 52.5, 22.9, 18.8.

IR (neat) 3306, 3074, 2980, 2955, 2938, 1739, 1660, 1548, 1538, 1438, 1377, 1300, 1276, 1251, 1213, 1156, 1007, 939 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI) calcd for C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NNaO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 198.0742, found 198.0748.

**Methyl *N*-acetyl-*O*-benzyl-*L*-allo-threoninate L-133**



To a stirred solution of L-132 (8.00 g, 45.7 mmol, 1.0 equiv) and benzyl 2,2,2-trichloroacetimidate (12.7 mL, 68.6 mmol, 1.5 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (46 mL, 1.0 M) at 0 °C was added dropwise TfOH (4.04 mL, 45.7 mmol, 1.0 equiv) under a N<sub>2</sub> atmosphere. After the reaction mixture was stirred for 45 min at 0 °C, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>. The resulting mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub> (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 x 50 mL) and brine (2 x 50 mL), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane : AcOEt = 1 : 2) to give L-133 (2.46 g, 9.27 mmol, 20% yield) as colorless oil.

Colorless oil; R<sub>f</sub> value on TLC 0.45 (hexane : AcOEt = 1 : 2); [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> +48.1 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37–7.27 (m, 5H), 6.16 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H, -NH), 4.78 (dd, *J* = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.84 (qd, *J* = 6.4, 3.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

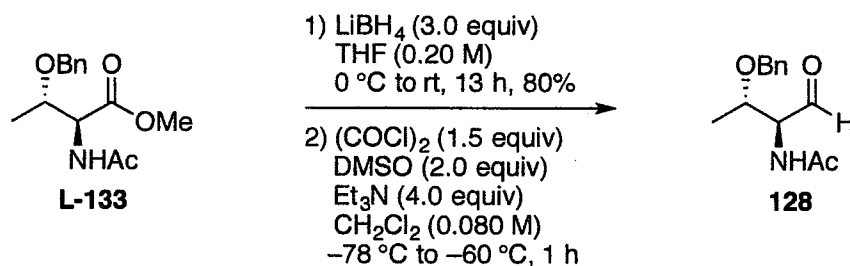
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.6, 169.8, 137.9, 128.4, 127.72, 127.70, 74.9, 70.9, 55.5, 52.2, 23.0, 16.3.

IR (neat) 3289, 3062, 3031, 2980, 2951, 2871, 1746, 1659, 1537, 1496, 1451, 1436, 1376, 1292, 1265, 1209, 1160, 1108, 1003 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 288.1212, found 288.1209.



***N*-((2*S*,3*S*)-3-(Benzyloxy)-1-oxobutan-2-yl)acetamide 128**



To a stirred solution of **L-133** (2.32 g, 8.74 mmol, 1.0 equiv) in THF (44 mL, 0.20 M) at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  was added  $\text{LiBH}_4$  (571 mg, 26.2 mmol, 3.0 equiv). After the reaction mixture was stirred for 13 h at room temperature under a  $\text{N}_2$  atmosphere, the reaction was quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The resulting mixture was extracted with  $\text{AcOEt}$  (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 50 mL) and brine (2 x 50 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography ( $\text{CHCl}_3$  :  $\text{MeOH}$  = 50 : 1) to give alcohol (1.65 g, 6.95 mmol, 80% yield) as white solid.

White solid; Mp  $97\text{--}99\text{ }^\circ\text{C}$ ; Rf value on TLC 0.40 ( $\text{CHCl}_3$  :  $\text{MeOH}$  = 10 : 1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +97.6$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38–7.28 (m, 5H), 6.23 (m, 1H,  $-\text{NH}$ ), 4.65 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 4.34 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 4.02 (dt,  $J$  = 11.6, 2.4 Hz, 1H), 3.87–3.80 (m, 2H), 3.62–3.56 (m, 1H), 3.09–3.06 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.29 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.3, 137.8, 128.5, 127.9, 127.7, 76.7, 71.2, 61.5, 54.0, 23.2, 16.3.

IR (KBr) 3285, 3208, 3092, 3033, 3972, 2951, 2930, 2888, 2863, 1638, 1569, 1457, 1430, 1376, 1333, 1298, 1231, 1152, 1101, 1075, 1046, 1009,  $964\text{ cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  260.1263 found 260.1253.

To a stirred solution of  $(\text{COCl})_2$  (0.162 mL, 1.89 mmol, 1.5 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL) at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  was added dropwise a solution of DMSO (0.179 mL, 2.52 mmol, 2.0 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.6 mL) under a  $\text{N}_2$  atmosphere. After the mixture was stirred at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  for 15 min, a solution of alcohol (300 mg, 1.26 mmol, 1.0 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.6 mL) was

added dropwise. After the resulting mixture was stirred for 30 min at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a solution of  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.702 mL, 5.04 mmol, 4.0 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.6 mL) was added dropwise at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , and then the mixture was warmed to  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . After the reaction mixture was stirred for 1 h at  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , the reaction was quenched with 20% aqueous  $\text{KHSO}_4$  (10 mL). The resulting mixture was allowed to gently warm up to room temperature, and extracted with  $\text{CHCl}_3$  (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 20 mL) and brine (2 x 20 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was passed through a short column of silica gel (hexane :  $\text{AcOEt}$  = 1 : 1). The obtained product **128** (295 mg, pale yellow oil) was used for the next reaction without further purification.<sup>c</sup>

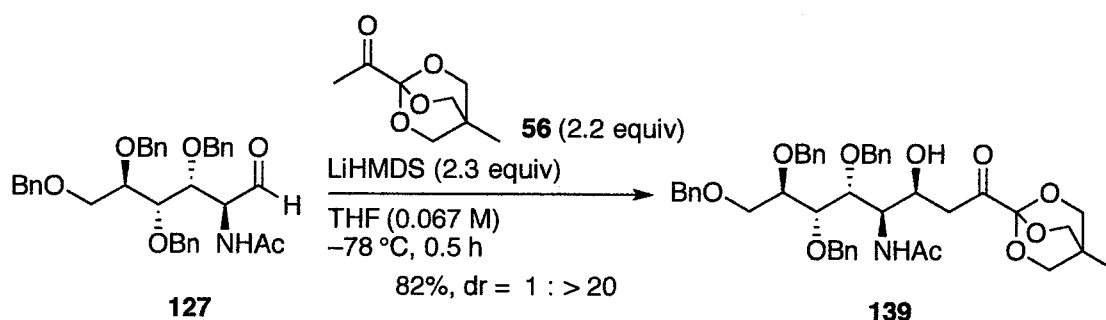
---

<sup>c</sup> *N*-Acetylaldehydes **125** and **128** were slightly unstable on silica gel.

## Synthesis of the aldol adducts

Representative procedure C using the Li enolate (for *N*-acetylaminoaldehydes)

*N*-((3*S*,4*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-5,6,7,8-tetrakis(benzyloxy)-3-hydroxy-1-(4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-1-oxooctan-4-yl)acetamide **139**



To a stirred solution of LiHMDS (1.0 M in THF solution, 1.69 mL, 1.69 mmol, 2.3 equiv) in THF (7.4 mL) at -78 °C was added dropwise a solution of ketone **56** (279 mg, 1.62 mmol, 2.2 equiv) in THF (1.8 mL) under a N<sub>2</sub> atmosphere. After 30 min at -78 °C, a solution of **127** (428 mg, 0.736 mmol, 1.0 equiv) in THF (1.8 mL) was added, and the resulting mixture was furthermore stirred for 30 min at -78 °C. The reaction was quenched with phosphate buffer (pH 6.86, 10 mL), and the mixture was allowed to gently warm up to room temperature. The resulting mixture was extracted with AcOEt (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 x 100 mL) and brine (2 x 100 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane : AcOEt = 1 : 2) to give **139** (452 mg, 0.600 mmol, 82% yield, *anti* : *syn* = 1 : > 20) as colorless oil.

Colorless oil; R<sub>f</sub> value on TLC 0.30 (hexane : AcOEt = 1 : 2); [α]<sub>D</sub><sup>27</sup> +7.35 (*c* 0.25, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34–7.22 (m, 20H), 5.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, -NH), 4.73 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.49–4.46 (m, 1H), 4.10 (ddd, *J* = 9.2, 6.0, 1.2 Hz, 1H),

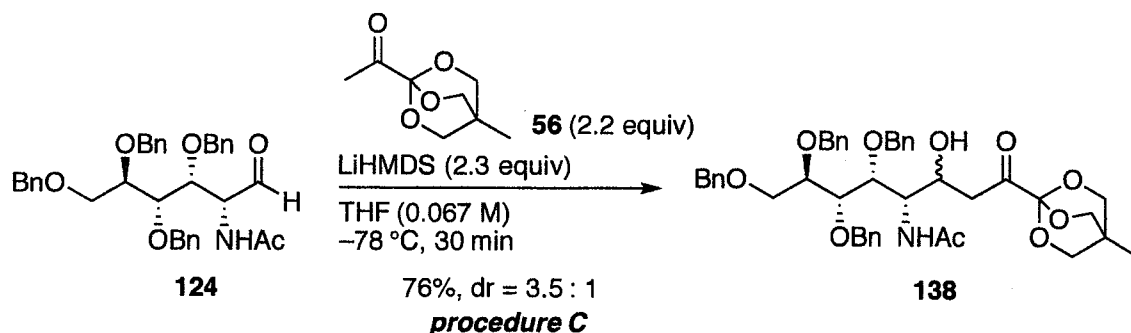
3.96 (s, 6H), 3.91–3.82 (m, 4H), 3.72 (dd,  $J = 10.8, 4.8$  Hz, 1H), 3.34 (br s, 1H, -OH), 2.78 (dd,  $J = 18.4, 8.8$  Hz, 1H), 2.70 (dd,  $J = 18.4, 3.6$  Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 0.83 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.1, 170.3, 138.5, 138.3, 138.2, 138.0, 128.4, 128.33, 128.30, 128.28, 128.25, 128.1, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.53, 127.52, 103.2, 79.1, 79.04, 79.02, 74.2, 73.3, 73.0, 72.2, 69.1, 65.7, 53.0, 41.6, 30.8, 23.2, 14.1.

IR (neat) 3401, 3086, 3064, 3030, 2922, 2881, 1746, 1659, 1496, 1454, 1371, 1209, 1082, 1032, 998  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{44}\text{H}_{51}\text{NNaO}_{10} [\text{M}+\text{Na}]^+$  776.3411, found 776.3394.

***N*-((4*S*,5*R*,6*S*,7*R*)-5,6,7,8-Tetrakis(benzyloxy)-3-hydroxy-1-(4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-1-oxooctan-4-yl)acetamide **138****



The aldol reaction between aldehyde **124** (480 mg, 0.825 mmol) and ketone **56** was carried out according to the procedure C to give the aldol adduct **138** (475 mg, 0.630 mmol, 76% yield, dr = 3.5 : 1).

The following physical data were measured for the isolated major isomer.

Colorless oil; R<sub>f</sub> value on TLC 0.37 (hexane : AcOEt = 1 : 2); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> -15.6 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

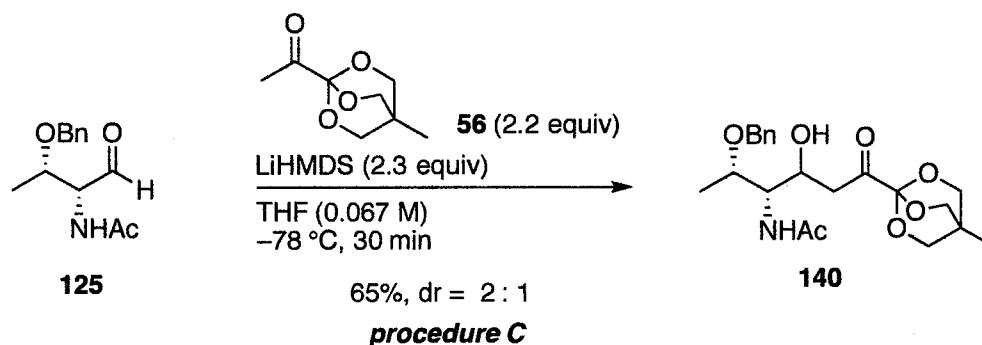
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37–7.23 (m, 20H), 5.86 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, -NH), 4.81 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 4.67 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 4.09–3.96 (m, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.91 (ddd, *J* = 5.6, 4.8, 2.8 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 10.0, 4.8 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 10.0, 5.6 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 18.8, 7.2 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 18.8, 4.8 Hz, 1H), 2.38 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, -OH), 1.88 (s, 3H), 0.84 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  198.5, 169.8, 138.79, 138.76, 138.29, 138.25, 128.5, 128.4, 128.3, 128.18, 128.16, 127.9, 127.71, 127.70, 127.6, 127.5, 127.34, 127.29, 103.2, 81.5, 79.1, 77.2, 76.2, 75.2, 74.6, 73.1, 73.0, 72.1, 69.4, 67.3, 53.7, 41.7, 30.8, 23.3, 14.1.

IR (neat) 3420, 3351, 3086, 3062, 3030, 2936, 2881, 1745, 1672, 1497, 1454, 1370, 1083, 1053, 1030, 996 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI) calcd for C<sub>44</sub>H<sub>51</sub>NNaO<sub>10</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 776.3411, found 776.3394.

***N*-((2*S*,3*S*,4*S*)-2-(Benzyloxy)-4-hydroxy-6-(4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-6-oxohexan-3-yl)acetamide **140****



The aldol reaction between aldehyde **125** (70.0 mg, 0.298 mmol) and ketone **56** was carried out according to the procedure C to give the aldol adduct **140** (79.1 mg, 0.194 mmol, 65% yield, dr = 2 : 1) except for the purification conditions (silica gel column chromatography, hexane : AcOEt = 1 : 5).

The following physical data were measured as a 2 : 1 mixture of unseparable diastereomers.

Colorless oil; R<sub>f</sub> value on TLC 0.36 (AcOEt); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> +24.8 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

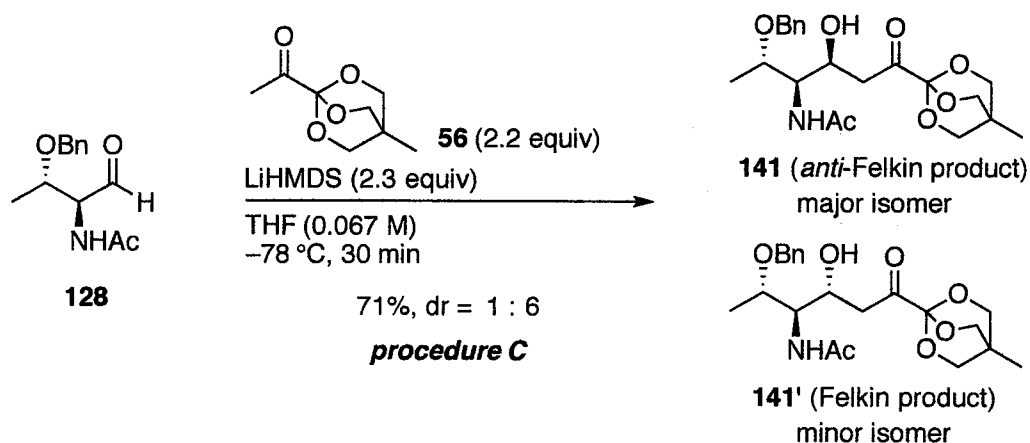
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.39–7.27 (m, 5H x 2), 6.03 (br d, *J* = 9.6 Hz, 1H, -NH), 5.82 (br d, *J* = 10.0 Hz, 1H, -NH), 4.63 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.46–4.41 (m, 1H), 4.43 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.16–4.08 (m, 1H), 3.98–3.83 (m, 3H), 3.97 (s, 12H), 3.44 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, -OH), 3.78–3.72 (m, 2H), 3.18 (br d, *J* = 1.6, 1H, -OH), 2.92 (dd, *J* = 18.4, 8.8 Hz, 1H), 2.88–2.81 (m, 2H), 2.69 (dd, *J* = 18.4, 3.6 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  198.6, 197.1, 170.6, 170.5, 138.0, 137.5, 128.6, 128.5, 128.1, 128.0, 127.9, 103.24, 103.19, 77.2, 77.1, 73.04, 73.02, 71.8, 71.1, 70.6, 68.4, 67.2, 56.8, 55.6, 41.7, 41.3, 30.8, 23.31, 23.29, 16.3, 16.1, 14.13, 14.11.

IR (neat) 3352, 2969, 2937, 2883, 1747, 1658, 1530, 1472, 1455, 1398, 1375, 1349, 1305, 1263, 1194, 1158, 1082, 1050, 1033, 994 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NNaO<sub>7</sub> [*M*+Na]<sup>+</sup> 430.1842, found 430.1832.

***N*-((2*S*,3*R*,4*S*)-2-(Benzyloxy)-4-hydroxy-6-(4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-6-oxohexan-3-yl)acetamide **141****



The aldol reaction between **128** (210 mg, 0.893 mmol) and ketone **56** was carried out according to the procedure C to give the aldol adduct **141** (260 mg, 0.638 mmol, 71% yield, *anti* : *syn* = 1 : 6) except for the purification conditions (silica gel column chromatography, hexane : AcOEt = 1 : 5).

The following physical data were measured for the isolated major isomer **141**.

Colorless oil; R<sub>f</sub> value on TLC 0.38 (AcOEt); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> +23.4 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36–7.25 (m, 5H), 6.07 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H, -NH), 4.71–4.67 (m, 1H), 4.65 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 6H), 3.78–3.72 (m, 2H), 3.18 (br d, *J* = 1.6 Hz, 1H, -OH), 2.85 (dd, *J* = 18.4, 9.2 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J* = 18.4, 3.6 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.84 (s, 3H).

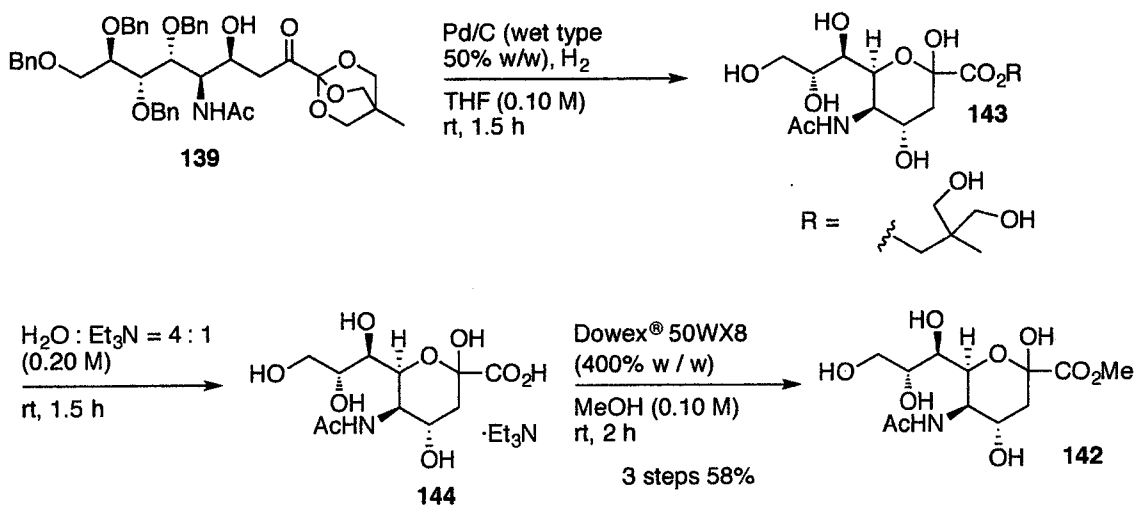
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  197.5, 170.1, 137.9, 128.5, 127.9, 127.9, 103.2, 76.6, 73.0, 71.4, 64.4, 55.8, 41.2, 30.8, 23.3, 16.5, 14.1.

IR (neat) 3493, 3350, 2969, 2937, 2884, 1747, 1658, 1536, 1454, 1375, 1350, 1266, 1194, 1156, 1081, 1033, 995 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NNaO<sub>7</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 430.1842, found 430.1824.

## Synthesis of Sialic acid and its analogues 142, 122

### Methyl(4*S*,5*R*,6*S*)-5-acetamido-2,4-dihydroxy-6-((1*R*,2*R*)-1,2,3-trihydroxypropyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-carboxylate **142**



A mixture of **139** (300 mg, 0.398 mmol, 1.0 equiv) and wet-type Pd-C (10% on carbon, 150 mg, 50% w/w) in THF (4.0 mL, 0.10 M) was strongly stirred for 1.5 h under a H<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was filtered through a filter paper by rinsing with MeOH. The combined filtrate was concentrated under reduced pressure to give the crude product as colorless amorphous. A solution of the above crude product in H<sub>2</sub>O and Et<sub>3</sub>N (4 : 1, 2.0 mL, 0.20 M) was stirred for 1.5 h at room temperature. After the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, the residue was passed through a column of silica gel (CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 30 : 1 then only MeOH) to remove 1,1,1-tris(hydroxymethyl)ethane. The obtained product was used for next reaction without purification. A solution of the above product in anhydrous MeOH (4.0 mL, 0.10 M) was treated with Dowex® 50WX8 (400% w/w) at room temperature for 2 h. The mixture was filtered through a cotton filter, and concentrated under reduced pressure to give **142** (74.7 mg, 0.231 mmol, 58% yield) as white solid.

The physical data of the synthesized compound **142** were good agreement with those reported in the references 44 (Mp) and 45 (<sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C-NMR).

White solid; Mp 179–180 °C; R<sub>f</sub> value on TLC 0.30 (CHCl<sub>3</sub> : MeOH : AcOH : H<sub>2</sub>O =



60 : 30 : 3 : 5);  $[\alpha]_D^{25} -24.3$  (*c* 0.5, MeOH).

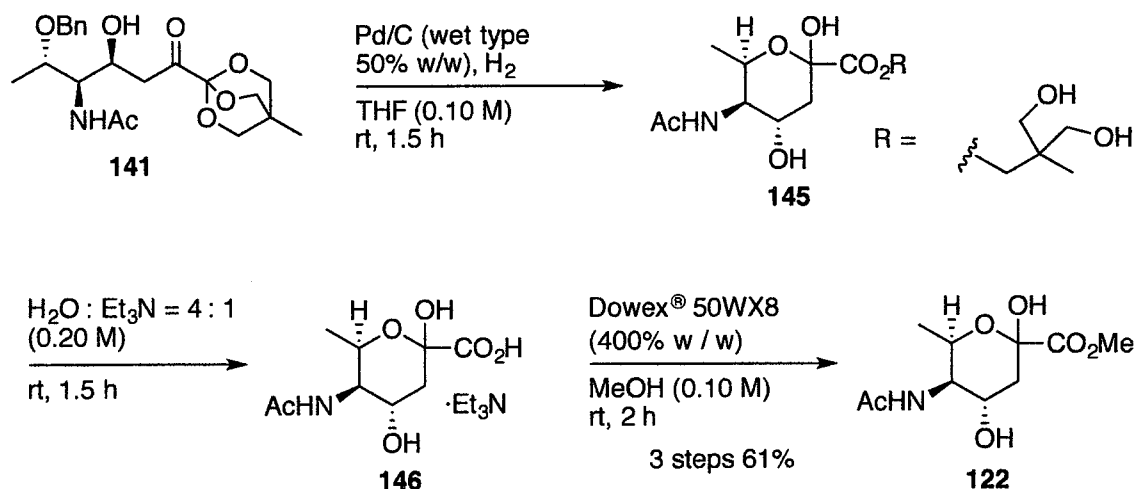
$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.07–3.96 (m, 2H), 3.85–3.78 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72–3.68 (m, 1H), 3.62 (dd,  $J = 11.2, 5.6$  Hz, 1H), 3.48 (dd,  $J = 8.8, 1.2$  Hz, 1H), 2.22 (dd,  $J = 12.8, 5.2$  Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.89 (dd,  $J = 12.8, 11.2$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  175.1, 171.8, 96.7, 72.1, 71.7, 70.2, 67.9, 64.9, 54.3, 53.1, 40.7, 22.6.

IR (KBr) 3386, 2959, 2936, 1749, 1742, 1701, 1686, 1654, 1638, 1627, 1560, 1542, 1509, 1490, 1475, 1458, 1438, 1375, 1311, 1279, 1127, 1069, 1035, 946  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NNaO}_9$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  346.1114, found 346.1120.

**Methyl (4*S*,5*R*,6*R*)-5-acetamido-2,4-dihydroxy-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-carboxylate **122****



A mixture of **141** (112 mg, 0.275 mmol, 1.0 equiv) and wet-type Pd-C (10% on carbon, 56.0 mg, 50% w/w) in THF (2.8 mL, 0.10 M) was strongly stirred for 1.5 h under a H<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was filtered through a filter paper by rinsing with MeOH. The combined filtrate was concentrated under reduced pressure to give the crude product as colorless amorphous.

A solution of the crude product in H<sub>2</sub>O and Et<sub>3</sub>N (4 : 1, 1.4 mL, 0.20 M) was stirred for 1.5 h at room temperature. After the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, the residue was passed through a column of silica gel (CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 30 : 1 then only MeOH) to remove 1,1,1-tris(hydroxymethyl)ethane. The obtained product was used for the next reaction without furthermore purification.

A solution of the obtained above product in anhydrous MeOH (2.8 mL, 0.10 M) was treated with Dowex® 50WX8 (400% w/w) at room temperature for 2 h. The mixture was filtered through a cotton filter, and concentrated under reduced pressure to give **122** (41.7 mg, 0.169 mmol, 61% yield) as amorphous product.

Amorphous product; R<sub>f</sub> value on TLC 0.30 (CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 5 : 1); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -30.1 (*c* 2.0, MeOH).

The NMR was observed as a mixture of anomers. For the major isomer.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3.90 (dq, *J* = 10.0, 6.4 Hz, 1H), 3.88 (ddd, *J* = 11.6,

10.0, 4.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.51 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 2.17 (dd,  $J = 12.8, 4.8$  Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.87 (dd,  $J = 12.8, 11.6$  Hz, 1H), 1.16 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H).

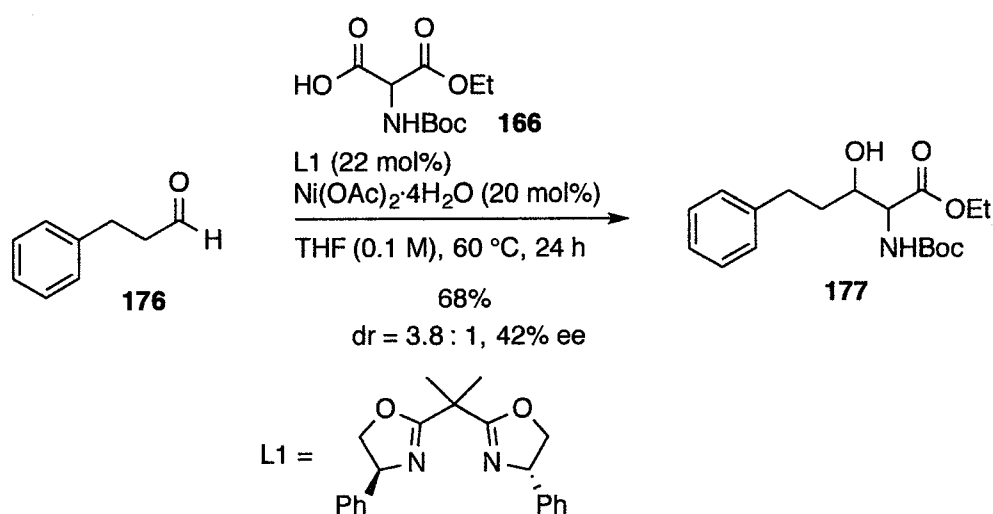
$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  173.9, 171.9, 96.4, 70.0, 68.0, 59.5, 53.1, 41.0, 22.9, 18.4.

IR (neat) 3358, 3289, 2983, 2953, 2941, 1745, 1659, 1642, 1634, 1556, 1443, 1379, 1307, 1279, 1221, 1155, 1126, 1089, 1029,  $1000\text{ cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NNaO}_6$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  270.0954, found 270.0944.

### 第3章に関する実験

#### ethyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-hydroxy-5-phenylpentanoate **177**



A solution of PhBox (L1) (7.40 mg, 0.022 mmol, 0.22 equiv) and  $\text{Ni(OAc)}_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (5.00 mg, 0.02 mmol, 0.2 equiv) in THF (1.0 mL, 0.1 M) was stirred at room temperature for 1 h under a  $\text{N}_2$  atmosphere. half ester **166** (29.7 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv) and **176** (13.1  $\mu\text{L}$ , 0.10 mol, 1.0 equiv) was added. After the reaction mixture was stirred for 24 h at 60  $^\circ\text{C}$ , the reaction was quenched with  $\text{H}_2\text{O}$ . The resulting mixture was extracted with AcOEt (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 20 mL) and brine (2 x 20 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane : AcOEt = 6 : 1) to give **177** (22.9 mg, 0.068 mmol, 68% yield) as colorless oil.

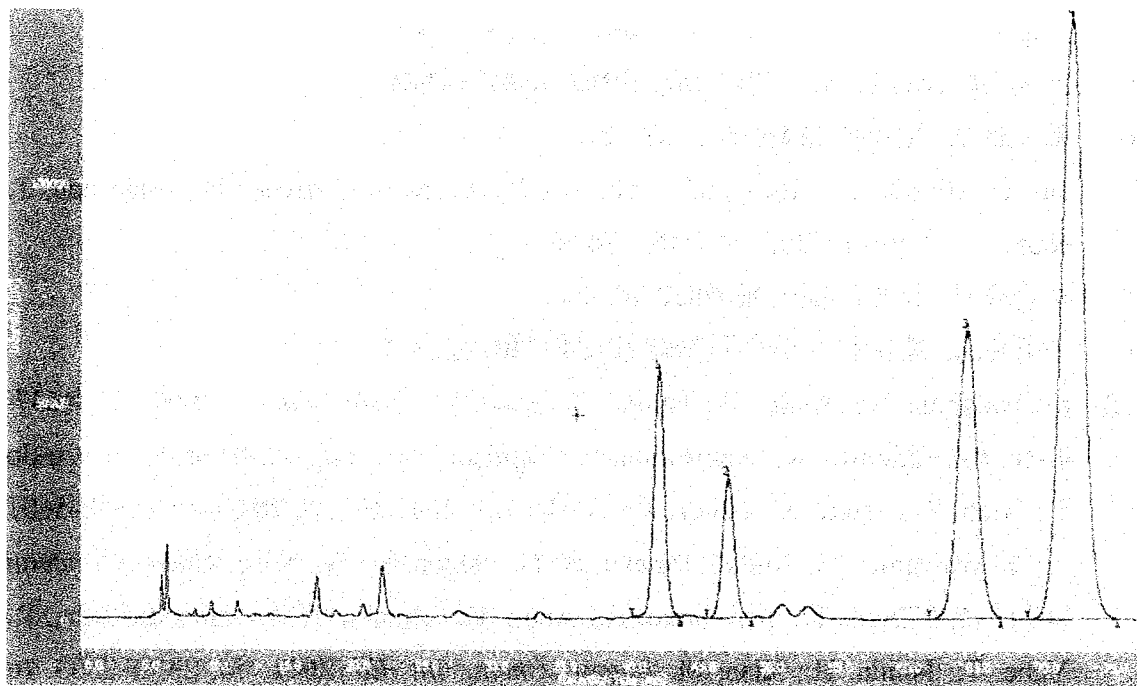
The following physical data were measured as a 3.8 : 1 mixture of unseparable diastereomers.

Colorless oil; R<sub>f</sub> value on TLC 0.48 (hexane : AcOEt = 2 : 1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} 0$  (*c* 0.5,  $\text{CHCl}_3$ )\*.  
 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30–7.26 (m, 5H), 7.21–7.16 (m, 5H), 5.45 (br d, *J* = 6.8 Hz, 1H, -NH), 5.30 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H, -NH), 4.44–4.38 (m, 1H), 4.34 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.25–4.19 (m, 2H x 2), 4.13–4.05 (m, 1H), 3.97–3.88 (m, 1H), 2.90–2.65 (m, 2H x 2), 1.88–1.82 (m, 2H x 2), 1.45 (s, 9H x 2), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.26–1.22 (m, 3H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.6, 170.5, 156.2, 156.1, 141.3, 128.42, 128.41, 128.40, 126.0, 125.9, 80.1, 77.4, 77.2, 71.5, 61.7, 61.6, 57.6, 57.6, 57.5, 35.4, 34.8, 31.8, 28.3, 14.1.

IR (neat) 3440, 2979, 2931, 1718, 1498, 1368, 1252, 1164  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NNaO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  360.1787, found 360.1780.



The ee was determined by chiral HPLC [CHIRALPAK IA, flow rate 0.5 mL/min, 210 nm, hexane /  $i$ PrOH = 95 : 5,  $t_R$  : 41.7 min and 46.7 min (minor diastereomers), 64.0 min and 71.6 min (major diastereomers)] provide 43% ee (major isomer), 22% ee (minor isomer), dr = 3.8 : 1.

\* キラル HPLC ではエナンチオ過剰率は確認できたものの、比旋光度は $[\alpha]_D^{21}$  0 ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ )であった。

## V. 参考文献

- 1) 薬事日報」2015年9月10日「糖鎖創薬」実現へ技術開発-18年度に確立目指す」
- 2) Roseman, S. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 41527–41542.
- 3) Taylor, M. E.; Drickamer, K.; 西村紳一郎、門出健次 (2009) 「糖鎖生物学入門」 p.18-19. 化学同人
- 4) Angata, T.; Varki, A. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 439–469.
- 5) Zunk, M.; Kiefel, M. J. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 3413–3421.
- 6) 鈴木康夫 生化学 **2015**, *87*, 348–361.
- 7) Hu, H.; Shioda, T.; Moriya, C.; Xin, X.; Hasan, M. K.; Miyake, K.; Shimada, T.; Nagai, Y. *J. Virol.* **1996**, *70*, 7462–7474.
- 8) 加藤幸成 和光純薬時報 **2012**, *80*, 2–4.
- 9) 安藤弘宗 農芸化学会受賞者講演要旨 **2012**, 17–19.
- 10) (a) Iwayama, Y.; Ando, H.; Ishida, H.; Kiso, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4637–4648. (b) Fujikawa, K.; Nakashima, S.; Konishi, M.; Fuse, T.; Komura, N.; Ando, T.; Ando, H.; Yuki, N.; Ishida, H.; M. Kiso, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5641–5651. (c) Y. Iwayama.; H. Ando.; Tanaka, H. N.; Ishida, H.; M. Kiso, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9726–9728. (d) Tamai, H.; Ando, H.; Tanaka, H. N.; Hosoda-Yabe, R.; Yabe, T.; Ishida, H.; Kiso, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 2330–2333. (e) Nakashima, S.; Ando, H.; Saito, R.; Tamai, H.; Ishida, H.; Kiso, M. *Chem. Asia. J.* **2012**, *7*, 1041–1051. (f) Konishi, M.; Imamura, A.; Fujikawa, K.; Ando, H.; Ishida, H.; Kiso, M. *Molecules* **2013**, *18*, 15153–15181. (g) Tamai, H.; Imamura, A.; Ogawa, J.; Ando, H.; Ishida, H.; Kiso, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 5199–5211. (h) Goto, K.; Suzuki, T.; Tamai, H.; Ogawa, J.; Imamura, A.; Ando, H.; Ishida, H.; Kiso, M. *Chem. Asia. J.* **2015**, *4*, 1160–1071. (i) Goto, K.; Sawa, M.; Tamai, H.; Imamura, A.; Ando, H.; Ishida, H.; Kiso, M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 8323–8331.
- 11) Inagaki, M.; Isobe, R.; Higuchi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 771–774.
- 12) (a) Yamagishi, M.; Hosoda-Yabe, R.; Tamai, H.; Konishi, M.; Imamura, A.; Ishida, H.; Yabe, T.; Ando, H.; Kiso, M. *Mar. Drugs*, **2015**, *13*, 7250–7274. (b) 文部省科学科学研究費補助金研究成果報告書「ガングリオシドが持つ神経突起促進活性の分子基盤の解明」(代表：安藤弘宗、課題番号：23688014)
- 13) Varki, A. *Essentials of glycobiology*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold

Spring Harbor, N. Y., 2nd edn, **2009**.

- 14) (a) Gillingham, D. G.; Stallforth, P.; Adibekian, A.; Seeberger, P. H. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 102–105. (b) Stallforth, P.; Matthies, S.; Adibekian, A.; Gillingham, D. G.; Hilvert, D.; Seeberger, P. H. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11987–11989.
- 15) Ose, T.; Yao, M.; Watanabe, K.; Mie, T.; Oikawa, H.; Tanaka, I. *Photo Factory News*. **2003**, *21*, 22–28.
- 16) DeNinno, M. P. *Synthesis* **1991**, 583–593. (b) Kiefel, M. J.; M. von Itzstein. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 471–490. (c) Banaszek, A.; Mlynarsky, J. *Studies in Natural Products Chemistry* **2005**, *30*, 419–482. (d) Hemeon, I.; Bennet, A. J. *Synthesis* **2007**, 1899–1926.
- 17) (a) Ogura, H. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* **2011**, *87*, 328–361. (b) Zunk, M.; Williams, J.; Carter, J.; Kiefel, M. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2918–2925. (c) Paragas, E. M.; Monreal, I. A.; Vasil, C. M.; Saludes, J. P. *Carbohydr. Res.* **1982**, *101*, 155–159. (d) Williams, J. T.; Corcilius, L.; Kiefel, M. J.; Payne, R. J. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2607–2611.
- 18) Danishefsky, S. J.; DeNinno, M. P.; Chen, S.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *110*, 3929–3940.
- 19) Hong, Z.; Liu, L.; Hsu, C.-C.; Wong, C.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7417–7421.
- 20) (a) Cornforth, J. W.; Firth, M. E.; Gottschalk, A. *Biochem. J.* **1958**, *68*, 57–61. (b) Carroll, P. M.; Cornforth, J. W. *Biochim. Biophys. Acta*, **1960**, *39*, 161–162.
- 21) Shirai, R.; Ogura, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2263–2264.
- 22) Tsvetkov, Y. E.; Shashkov, A. S.; Knirel, Y. A.; Zahringer, U. *Carbohydr. Res.* **2001**, *335*, 221–243.
- 23) Dondoni, A.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Merino, P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4513–4516.
- 24) Molenda, M. A.; Baś, S.; El-Sepelgy, O.; Stefaniak, M.; Mlynarski, J. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2098–2104.
- 25) (a) Gordon, D. M.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7937–7938. (b) Gao, J.; Haerter, R.; Gordon, D. M.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3714–3715. (c) Chan, T.-H.; Lee, M.-C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4228–4232. (d) Warwel, M.; Fessner, W.-D. *Synlett* **2000**, 865–867. (e) Chappell, M. D.; Halcomb, R. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2003–2005. (f) Matthies, S.; Stallforth, P.; Seeberger, P. H. *J.*

- Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2848–2851.
- 26) Wei, X.-H.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 21–26.
- 27) Gathergood, N.; Juhl, K.; Poulsen, T. B.; Thordrup, K.; Jørgensen. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1077–1085.
- 28) DeWolfe, R. H. *Synthesis* **1974**, 153–172.
- 29) Corey, E. J.; Raju, N. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5571–5574.
- 30) Jr Silva, L. F.; Craveiro, M. V. *Molecules* **2005**, *10*, 1419–1428.
- 31) Heathcock, C. H.; Young, S. D.; Hagen, J. P.; Pirrung, M. C.; White, C. T.; VanDerveer, D. J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3846–3875.
- 32) Wang, W.-B.; Huang, M.-H.; Li, Y.-X.; Rui, P.-X.; Hu, X.-G.; Zhang, W.; Su, J.-K.; Zhang, Z.-L.; Zhu, J.-S.; Xu, W.-H.; Xie, X.-Q.; Jia, Y.-M.; Yu, C.-Y. *Synlett* **2010**, 488–492.
- 33) Cee, V. J.; Cramer, C. C.; Evans, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2920–2930.
- 34) (a) Reetz, M. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1984**, *23*, 556–569. (b) Reetz, M. T. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 462–468.
- 35) Zimmerman, E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920–1923.
- 36) Evans, D. A.; Cee, V. J.; Siska, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9433–9441.
- 37) Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092–4096.
- 38) (a) Birth, M.; Bellamy, F. D.; Renaut, P.; Samreth, S.; Schuber, F. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6731–6740. (b) Ding, X.; Taniguchi, K.; Hamamoto, Y.; Sada, K.; Fujinami, S.; Ukaji, Y.; Inomata, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 1069–1083.
- 39) Coutrot, P.; Grison, C.; Tabyaoui, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5089–5092.
- 40) Martin, S. F.; Zinke, P. W. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6600–6606.
- 41) Ramage, R.; Macleod, A. M.; Rose, G. W. *Tetrahedron* **1993**, *47*, 5625–5636.
- 42) (a)宮城妙子 生物と化学 **2014**, *52*, 76–82. (b) Yabe, M.; Korekane, H.; Hatano, K.; Kaneda, Y.; Nonomura, N.; Sato, C.; Kitajima, K.; Miyamoto, Y. *Glycobiology* **2013**, *23*, 634–642.
- 43) (a) Elliott, D. F. *J. Chem. Soc.* **1950**, 62–68. (b) Andersson, P. G.; Guijarro, D.; Tanner, D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7364–7375.
- 44) Carlescu, I.; Osborn, H. M. I.; Desbrieres, J.; Scutaru, D.; Popa, M. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 33–40.
- 45) Chopra, P.; Thomson, R. J.; Grice, I. D.; von Itzstein, M. *Tetrahedron Lett.* **2012**,



- 53, 6254–6256.
- 46) (a) Umezawa, K.; Nakazawa, K.; Umemura, T.; Ikeda, Y.; Kondo, S.; Naganawa, H.; Kinoshita, N.; Hashizume, H.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; Ohba, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1389–139. (b) Umezawa, K.; Nakazawa, K.; Ikeda, Y.; Naganawa, H.; Kondo, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3034–3038.
  - 47) Ford, P. W.; Gustafson, K. R.; McKee, T. C.; Shigematsu, N.; Maurizi, L. K.; Pannell, L. K.; Williams, D. E.; de Silva, E. D.; Lassota, P.; Allen, T. M.; Soest, R. V.; Andersen, R. J.; Boyd, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5899–5909.
  - 48) (a) McCormic, M. H.; Stark, W. M.; Pttenger, G. E.; Pttenger, R. C.; McGuire, J. M. *Antibiot. Annu.* **1955–1956**, *3*, 606–611. (b) Nicolaou, K. C.; Boddy, C. N. C.; Bräse, S.; Winssinger, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2096–2152.
  - 49) (a) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B.; “*Transition Metals for Organic Synthesis*” Beller, M.; Bolm, C. eds. Wiley-VCH, Inc. Weinheim. **1998**, Vol. 2, p 243. b) Tao, B.; Schlingoff, G.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2507–2510.
  - 50) (a) Morgan, A. J.; Masse, C. E.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1949–1952. (b) Panek, J. S.; Masse, C. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1093–1095. (c) Park, H.; Cao, B.; Joullie, M. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7223–7226.
  - 51) (a) Noyori, R.; Ikeda, T.; Ohkuma, T.; Widhalm, M.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Akutagawa, S.; Sayo, N.; Saito, T.; Taketomi, T.; Kumobayashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134–9135. (b) Makino, K.; Okamoto, N.; Hara, O.; Hamada, Y. *Tetrahedron Asymm.* **2001**, *12*, 1757–1762. (c) Makino, K.; Goto, T.; Hiroki, Y.; Hamada, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 882–884. (d) Makino, K.; Hiroki, Y.; Hamada, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5784–5785.
  - 52) 牧野一石; 濱田康正 有機合成化学協会誌 **2005**, *63*, 1198–1208.
  - 53) Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260–5267.
  - 54) Thayumanavan, R.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3541–3544.
  - 55) Ooi, T.; Kameda, M.; Taniguchi, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9685–9694.
  - 56) Trost, B. M.; Miege, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3016–3019.
  - 57) Trost, B. M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003–12004.
  - 58) Weidner, K.; Sun, Z.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 6236–6240.

- 59) Kano, T.; Sakamoto, R.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 944–947.
- 60) Singjunla, Y.; Baudoux, J.; Rouden, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5770–5773.
- 61) (a) Wang, Z.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *335*, 2745–2755. (b) Nakamura, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 394–405.
- 62) (a) Hara, N.; Nakamura, S.; Funahashi, Y.; Shibata, N. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2976–2980. (b) Zhong, F.; Yao, W.; Dou, X.; Lu, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4018–4021. (c) Suh, C. W.; Shang, C. W.; Choi, K. W.; Lim, Y. J.; Kim, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3651–3654; (d) Zheng, Y.; Xiong, H.-Y.; Nie, J.; Hua, M.-Q.; Ma, J.-A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4308–4310. (e) Bae, H. Y.; Sim, J. H.; Lee, J.-W.; List, B.; Song, C. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 12143–12147.
- 63) (a) Magdziak, D.; Lalic, G.; Lee, H. M.; Fortner, K. C.; Aloise, A. D.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7284–7285. (b) Fortner, K. C.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1032–1033.
- 64) Gao, H.; Luo, Z.; Ge, P.; He, J.; Zhau, F.; Zheng, P.; Jiang, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5962–5965.
- 65) Evans, D. A.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9958–9959.
- 66) Bennani, Y. L.; Hanessian, S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13837–13866.
- 67) Spielvogel, D. J.; Davis, W. M.; Buchwald, S. L. *Organometallics*, **2002**, *21*, 3833–3836.

## 謝辞

本研究の遂行に際し、終始後懇篤ご懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました北里大学薬学部 牧野一石教授に心より感謝致します。

著者の研究を直接御指導下さいました北里大学薬学部 山本大介博士に深謝致します。

本研究を推進するにあたり有益な御助言ならびに温かい激励を頂きました北里大学薬学部 嶋田修之博士に深謝致します。

本論文を審査して頂き、有益な御教示、御助言を頂きました北里大学薬学部 梶英輔名誉教授、長光亨教授、藤井秀明教授に深謝致します。

本研究の実験に際し御協力、御討論を頂きました 島田貴大氏、道姓建人氏、小山諄氏に深く感謝致します。

日々活発な御討議、ご助言を頂きました北里大学薬学部 医薬品化学教室の皆様感謝致します。

各種機器分析を行って頂きました北里大学薬学部化学系共有機器室 佐藤倫子氏、長井賢一郎博士に深く感謝致します。

最後に、あらゆる面で私を支えてくださった家族、友人達に心より感謝します。

2017 年 春

法村 勇佑

